

# HANDBUCH DER NEUROLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

O. BUMKE UND O. FOERSTER

FÜNFZEHNTER BAND

SPEZIELLE NEUROLOGIE VII

RÜCKENMARK UND GEHIRN V


ENDOKRINE STÖRUNGEN



THE UNIVERSITY  
OF ROCHESTER  
LIBRARY







Digitized by the Internet Archive  
in 2023











# HANDBUCH DER NEUROLOGIE

HERAUSGEGEBEN

VON

O. BUMKE UND O. FOERSTER

MÜNCHEN

BRESLAU

FÜNFZEHNTER BAND

SPEZIELLE NEUROLOGIE VII

ERKRANKUNGEN DES RÜCKENMARKS  
UND GEHIRNS V

ENDOKRINE STÖRUNGEN



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1937



# ENDOKRINE STÖRUNGEN

BEARBEITET VON

A. JORES · M. NOTHMANN

MIT 46 ABBILDUNGEN



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1937

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1937 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.  
PRINTED IN GERMANY.



BF  
211  
B94h  
v.15

# Inhaltsverzeichnis.

## Erkrankungen durch Dysfunktion der endokrinen Drüsen.

<b>Allgemeine Einleitung.</b> Von Dr. med. habil. A. JORES-Hamburg . . . . .	Seite 1
<b>Thyreogene Erkrankungen.</b>	
<b>Die BASEDOWsche Krankheit.</b> Von Professor Dr. M. NOTHMANN-Leipzig. (Mit 12 Abbildungen) . . . . .	5
Geschichtliches . . . . .	5
Begriffsbestimmung . . . . .	6
Symptomatologie . . . . .	6
Struma . . . . .	6
Augensymptome . . . . .	9
Zirkulationsapparat . . . . .	17
Nervensystem . . . . .	21
Atmungsorgane . . . . .	25
Verdauungsorgane . . . . .	26
Niere . . . . .	27
Haut . . . . .	28
Blut . . . . .	29
Stoffwechsel . . . . .	32
Körpertemperatur . . . . .	40
Bewegungsapparat . . . . .	41
Endokrine Organe . . . . .	41
Pathologische Anatomie . . . . .	43
Pathogenese . . . . .	46
Ätiologie . . . . .	61
Verlaufsformen . . . . .	63
Vorkommen . . . . .	68
Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	68
Prognose . . . . .	72
Therapie . . . . .	73
Indikationen für die einzelnen Behandlungsarten . . . . .	97
Literatur . . . . .	98
<b>Das Myxödem.</b> Von Professor Dr. M. NOTHMANN-Leipzig. (Mit 6 Abbildungen) .	115
Historisches . . . . .	114
Begriffsbestimmung . . . . .	114
I. Myxoedema adutorum . . . . .	116
Symptomatologie . . . . .	116
Pathologische Anatomie . . . . .	126
Pathogenese . . . . .	127
Ätiologie . . . . .	128
Verlaufsformen . . . . .	130
Vorkommen . . . . .	132
Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	133
Prognose . . . . .	134
II. Myxoedema infantum und Myxoedema congenitum . . . . .	134
Symptomatologie . . . . .	134
Pathologische Anatomie . . . . .	139
Pathogenese und Ätiologie . . . . .	141
Verlaufsformen . . . . .	142
Vorkommen . . . . .	143
Prognose . . . . .	143
Therapie der verschiedenen Formen des Myxödems . . . . .	143
Literatur . . . . .	148

E 9902 München 7/5/39 v. 15

<b>Der endemische Kretinismus.</b> Von Professor Dr. M. NOTHMANN-Leipzig. (Mit 1 Abbildung) . . . . .	154
Historisches . . . . .	154
Begriffsbestimmung . . . . .	154
Symptomatologie . . . . .	154
Pathologische Anatomie . . . . .	160
Ätiologie und Pathogenese . . . . .	162
Verlaufsformen . . . . .	166
Vorkommen . . . . .	167
Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	168
Behandlung . . . . .	169
Literatur . . . . .	170

### Parathyreogene Erkrankungen.

<b>Tetanie.</b> Von Professor Dr. M. NOTHMANN-Leipzig. . . . .	172
Historisches . . . . .	172
Begriffsbestimmung . . . . .	174
Symptomatologie . . . . .	174
Pathologische Anatomie . . . . .	189
Formen und Ätiologie . . . . .	191
1. Die parathyreoprive Tetanie . . . . .	192
2. Die traumatische Tetanie . . . . .	193
3. Die Tetanie bei Schilddrüsenerkrankungen . . . . .	193
4. Die Tetanie bei Infektionen und Intoxikationen . . . . .	194
5. Die idiopathische Tetanie . . . . .	195
6. Die Maternitätstetanie . . . . .	197
7. Die Tetanie bei Magen- und Darmkrankheiten . . . . .	199
8. Die Kindertetanie . . . . .	200
9. Die Hyperventilations- oder Atmungstetanie . . . . .	203
Pathogenese . . . . .	204
Verlauf und Prognose . . . . .	221
Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	223
Therapie . . . . .	225
Literatur . . . . .	231

### Ostitis fibrosa cystica generalisata (v. RECKLINGHAUSEN).

Von Professor Dr. M. NOTHMANN-Leipzig. (Mit 7 Abbildungen) . . . . .	240
Geschichtliches . . . . .	240
Begriffsbestimmung . . . . .	240
Symptomatologie . . . . .	240
Pathologische Anatomie . . . . .	245
Ätiologie und Pathogenese . . . . .	247
Vorkommen . . . . .	252
Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	252
Verlauf und Prognose . . . . .	253
Therapie . . . . .	254
Literatur . . . . .	258

### Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems. Von Dr. med. habil. A. JÖRES-Hamburg. (Mit 18 Abbildungen) . . . . .

I. Einleitung . . . . .	261
II. Anatomische Vorbemerkung . . . . .	262
III. Physiologische Vorbemerkung . . . . .	270
IV. Allgemeine Symptomatologie . . . . .	278
1. Regulationsstörungen des Stoffwechsels . . . . .	278
a) Störungen des Wachstums . . . . .	278
b) Störungen des Kohlehydratstoffwechsels . . . . .	282
c) Störungen des Fettstoffwechsels . . . . .	285
d) Störungen des Wasserhaushaltes . . . . .	288
e) Störungen des Eiweißstoffwechsels und der spezifisch-dynamischen Wirkung . . . . .	297
f) Störungen des Mineralstoffwechsels . . . . .	299

	Seite
2. Regulationsstörungen des abhängigen endokrinen Systems . . . . .	300
a) Störungen der Keimdrüse (gonadotrope Hormone) . . . . .	300
b) Störungen der Schilddrüse (thyreotropes Hormon) . . . . .	303
c) Störungen der Nebennieren (corticotropes und adrenaltropes Hormon) . . . . .	304
d) Störungen der Nebenschilddrüse (parathyreotropes Hormon) . . . . .	306
e) Störungen des Inselapparates (pankreatropes Hormon) . . . . .	307
f) Störungen der Thymusdrüse . . . . .	308
g) Störungen der Zirbel . . . . .	308
3. Störungen in der Tätigkeit der inneren Organe . . . . .	308
a) Störungen der Kreislaufregulation . . . . .	308
b) Störungen der Nierenfunktion . . . . .	311
c) Störungen der Tätigkeit des Intestinaltraktes . . . . .	311
d) Störungen der Leber . . . . .	313
e) Störungen des Blutes sowie des blutbildenden Systems . . . . .	313
f) Störungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde . . . . .	314
g) Störungen des Auges . . . . .	315
h) Störungen der Brustdrüse . . . . .	315
i) Störungen des Zahnsystems . . . . .	316
4. Symptome als Folge einer Vergrößerung der Hypophyse . . . . .	316
a) Die Veränderungen der Sella turcica . . . . .	316
b) Die Schädigungen der benachbarten Nerven . . . . .	320
c) Die allgemeinen Tumorsymptome . . . . .	321
5. Allgemeine Diagnostik . . . . .	321
6. Allgemeine Therapie der Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems . . . . .	327
a) Hormontherapie . . . . .	327
Therapie mit Vorderlappenhormonen . . . . .	327
Therapie mit Hinterlappenhormonen . . . . .	331
Die Behandlung hypophysärer Krankheiten mit Hormonen anderer endokriner Drüsen . . . . .	333
b) Strahlentherapie und operative Behandlung . . . . .	333
V. Spezielle Symptomatologie . . . . .	335
1. Pathologisch-anatomische Vorbemerkung . . . . .	335
2. Allgemeine Symptomatologie der Tumoren der Hypophyse . . . . .	336
3. Die Akromegalie . . . . .	341
4. Die Akromikrie . . . . .	347
5. Hypophysärer Riesenwuchs, Gigantismus . . . . .	348
6. Hypophysärer Zwergwuchs (Nanosomia pituitaria) und hypophysärer Infantilismus . . . . .	349
7. Morbus CUSHING . . . . .	351
8. MARFANSche Krankheit, Arachnodaktylie . . . . .	360
9. Dystrophia adiposo-genitalis . . . . .	361
10. Die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit . . . . .	364
11. Der Diabetes insipidus . . . . .	365
12. Die SIMMONDSSche Krankheit . . . . .	368
Literatur . . . . .	373
<b>Die Krankheiten der Zirbeldrüse.</b> Von Dr. med. habil. A. JORES-Hamburg. . . . .	389
(Mit 1 Abbildung) . . . . .	389
Anatomische Vorbemerkung . . . . .	389
Physiologische Vorbemerkung . . . . .	390
Klinik der Epiphysenerkrankungen . . . . .	391
Literatur . . . . .	393
<b>Die Krankheiten der Nebennieren.</b> Von Dr. med. habil. A. JORES-Hamburg. . . . .	394
Anatomische Vorbemerkung . . . . .	394
Physiologische Vorbemerkung . . . . .	395
Klinik . . . . .	398
Hypofunktion (ADDISONsche Krankheit) . . . . .	398
Symptomatologie S. 398. — Diagnose S. 399. — Therapie S. 400. — Ätiologie S. 400.	
Hyperfunktion . . . . .	401
1. Hyperfunktion der Rinde (Interrenalismus) . . . . .	401
2. Hyperfunktion des Markes . . . . .	402
Literatur . . . . .	402



	Seite
<b>Die Krankheiten der Keimdrüsen.</b> Von Dr. med. habil. A. JORES-Hamburg.	404
I. Anatomische Vorbemerkung . . . . .	404
1. Hoden . . . . .	404
2. Ovar . . . . .	405
II. Physiologische Vorbemerkung . . . . .	405
1. Chemie der Keimdrüsenhormone . . . . .	405
a) Männliche Prägungstoffe . . . . .	405
b) Die weiblichen Prägungstoffe . . . . .	406
2. Die Wirkungen der Sexualhormone . . . . .	408
3. Kastration . . . . .	409
4. Das Problem des Alterns und der Verjüngung . . . . .	409
5. Hormonale und zygotische Geschlechtlichkeit und das Problem der Intersexualität . . . . .	409
III. Klinik . . . . .	411
1. Hypogenitalismus . . . . .	411
a) Kastration . . . . .	411
b) Eunuchoidismus . . . . .	412
Ätiologie S. 412. — Diagnose S. 413. — Therapie S. 413.	
2. Hypergenitalismus . . . . .	413
3. Hermaphroditismus . . . . .	415
IV. Menschliche Intersexualität und die GOLDSCHMIDTSche Lehre . . . . .	415
Literatur . . . . .	417
<b>Die Krankheiten der Thymus.</b> Von Dr. med. habil. A. JORES-Hamburg. . . . .	419
Anatomische Vorbemerkungen . . . . .	419
Physiologische Vorbemerkungen . . . . .	419
Klinik . . . . .	420
Literatur . . . . .	422
<b>Lipodystrophia progressiva.</b> Von Dr. med. habil. A. JORES-Hamburg.	
(Mit 1 Abbildung). . . . .	423
Geschichtliches S. 423. — Vorkommen S. 423. — Ursachen S. 423. — Symptomatologie S. 423. — Verlauf und Prognose S. 425. — Therapie S. 425. — Diagnose S. 425. — Pathologische Anatomie und Genese S. 425.	
Literatur . . . . .	426
<b>Die DERCUMSche Krankheit (Adipositas dolorosa).</b> Von Dr. med. habil. A. JORES-Hamburg . . . . .	427
Symptomatologie S. 427. — Verlauf und Prognose S. 428. — Diagnose S. 428. — Therapie S. 428. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 428.	
Literatur . . . . .	429
<b>Namenverzeichnis . . . . .</b>	430
<b>Sachverzeichnis . . . . .</b>	447

# Erkrankungen durch Dysfunktion der endokrinen Drüsen.

## Allgemeine Einleitung.

Von A. JORES-Hamburg.

Das sinnvolle Zusammenspiel der einzelnen Organe und Organsysteme und die Funktionsabläufe des gesunden wie kranken Organismus stehen heute im Mittelpunkt des Interesses und der Forschung, nachdem Anatomie und Physiologie die notwendige Kenntnis der Bausteine vermittelt haben. Obwohl wir erst anfangen, dieses vielgestaltige Bild zu entwirren, und uns erst wenige dieser Korrelationen wirklich bekannt sind, zeichnet sich doch deutlich ab, daß das Zusammenspiel der Kräfte durch zwei Systeme, das chemische und das nervöse, gewährleistet wird. Durch die chemische Regulation werden Vorgänge gesteuert, zu deren Auslösung eine gewisse Zeit erforderlich ist und die sich meist auch über längere Zeiträume erstrecken. Die nervöse Regulation tritt vorwiegend dann ein, wenn möglichst schnelle, einmalige Reaktionen erforderlich sind. Erstere ist wahrscheinlich die phylogenetisch ältere, wenn auch die Bildung spezifischer Produkte durch besondere Organe erst bei den Wirbeltieren auftritt. Beide Systeme stehen nicht unabhängig nebeneinander, sondern zeigen die innigste Verflechtung. Gerade das Wechselspiel zwischen beiden macht die Erkenntnis der Zusammenhänge überaus schwierig. Darin liegt aber die Berechtigung, die *endokrinen Erkrankungen* im Rahmen eines Handbuches der Neurologie auch heute noch zu behandeln, nachdem die Endokrinologie, ursprünglich — und das sicher nicht ohne Grund — ein Teilgebiet der Neurologie, heute eher der inneren Medizin zugerechnet wird, wenn man nicht überhaupt von einem weiteren Sondergebiet der Medizin sprechen will.

Der vorliegende Band würde demnach von den Störungen der chemischen Korrelationen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zum Nervensystem handeln. Doch bedarf der Begriff der chemischen Korrelation einer wesentlichen Einschränkung. Diese „chemischen Sendboten“, die ein sinnvolles Zusammenspiel der Organe gewährleisten, sind außerordentlich weit verbreitet. BIER geht sogar so weit, eine hormonale Autoregulation eines jeden Organs anzunehmen. Das Sekretin, das die Pankreassekretion fördert, der Kohlensäuregehalt des Blutes, der die Atmung steuert, die von LOEWI und DALE gefundenen Substanzen, die nach Nervenreizung auftreten und die Überträger dieser Reizung auf die Muskulatur zu sein scheinen, das alles sind derartige Sendboten, die den Namen Hormone = Antreiber verdienen. So gibt es keinen Lebensvorgang, bei dem die chemischen Sendboten nicht eine wichtige Rolle spielen. Unter Hormonen im engeren Sinne verstehen wir jedoch nur die Substanzen, die von bestimmten Organen gebildet, auf dem Blutwege, in gewissen Fällen auch auf direktem Wege, zu den Erfolgsorganen gelangen und regulierend in viele Funktionen eingreifen (ASHER). Für diese Substanzen ist heute auch der engere Begriff des Inkretes üblich geworden.

Die Inkrete sind nicht artspezifisch und entfalten ihre Wirkungen bereits in minimalen Mengen. Sie werden von bestimmten Organen gebildet, die zum Teil drüsigen Charakter haben und keinen Ausführungsgang besitzen. Nur bei

dem Pankreas und den Keimdrüsen finden wir äußere und innere Sekretion in einem Organ vereint. Es scheint jedoch, als wenn auch andere Gewebe zu der Bildung von Inkreten befähigt sind. Der Markanteil der Nebenniere, der sich aus den Zellen des Sympathicus entwickelt, ist ebenso wie das übrige chromaffine Gewebe in der Lage, Adrenalin zu bilden. Auch die Bildung der Hypophysenhinterlappenhormone scheint nach den Befunden der Gewebezüchtung, im Hinterlappen selbst vor sich zu gehen. In dem Zwischenhirn von Tieren und des Menschen wurden Zellen gefunden, die die Zeichen einer Inkretproduktion aufwiesen (SCHARER, GAUP). Auch Thymus und Zirbel, deren innersekretorische Funktion allerdings noch etwas fraglich ist, aber doch von vielen Autoren als sicher angenommen wird, weisen kein Drüsenepithel auf. Damit ist es fraglich geworden, ob die Inkretbildung nur an drüsige Organe und Zellen epithelialer Herkunft gebunden ist.

Die chemische Forschung der letzten Jahre, die den Bau manchen Inkretes aufgedeckt hat, hat zu der unerwarteten Feststellung geführt, daß eine Reihe der Hormonwirkungen nicht an eine spezifische Substanz gebunden sind, sondern auch durch chemisch verwandte wie völlig andersartige Körper ausgelöst werden können. Zuerst hat dies KÖGL für das pflanzliche Wachstumshormon, das Auxin, gezeigt. Die Auxinwirkung ist nicht nur an das  $\alpha$ -Auxin gebunden, sondern läßt sich auch durch den chemisch völlig anders gebauten Körper, das Heteroauxin ( $\beta$ -Indolylessigsäure), auslösen. BUTEXANDT stellt ähnliches für die weiblichen Prägnanzstoffe fest. Die typische Follikulinwirkung wird nicht nur durch das Follikelhormon und eine Reihe nahe verwandter Stoffe, sondern auch durch einige Phenantrenabkömmlinge mit chemisch völlig anderer Konstitution ausgelöst. Auf der anderen Seite können vom chemischen Gesichtspunkt aus geringfügige Änderungen zu wirkungslosen oder völlig anders wirkenden Körpern, wie z. B. dem männlichen oder weiblichen Sexualhormon, führen. Diese Feststellungen legen die Vermutung nahe, daß es sich bei den Hormonen nicht um Substanzen handelt, die chemisch in einen bestimmten Prozeß eingreifen, sondern um Stoffe, die — physiologisch gesehen — zu der großen Gruppe der Reizstoffe gehören (FITTING). Auch das Problem der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung ist durch diese Befunde noch verwickelter geworden, da sich keine Gesetzmäßigkeiten erkennen lassen.

Die Inkrete wirken morphogenetisch und funktionell, fördernd oder hemmend (BERBLINGER). Sie überwachen die Vorgänge des Wachstums, der Differenzierung und Fortpflanzung und greifen regulierend in alle Stoffwechselvorgänge ein. Ihre Wirkungen entfalten sie schon in sehr kleinen Mengen. Ihr Angriffspunkt liegt unmittelbar an der Zelle. Sie sind auf ganz bestimmte Zellen, Organe oder Organsysteme eingestellt. Sie greifen selbst nicht in den Zellstoffwechsel ein. Die Vorgänge des Wachstums und der Reifung sind genotypisch festgelegt, nur zu ihrer Ausbildung und vollen Entfaltung bedürfen sie des Reizes durch die Inkrete. Die Inkretwirkung hängt nicht nur von der Menge des betreffenden Stoffes, sondern auch von der Empfindlichkeit und Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans ab. Eine verschieden starke Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale kann z. B. nicht nur auf einer Mehr- oder Minderproduktion an Sexualhormon, sondern auch auf einer verschiedenen Ansprechbarkeit des Gewebes beruhen. Auch verschiedene Organe können gegenüber demselben Hormon eine verschiedene Empfindlichkeit zeigen. Die Tatsache, daß eine Thyreotoxikose einmal mehr unter dem Bilde der Kreislaufstörungen, ein anderes Mal mehr unter dem gastro-intestinalen Zeichen verläuft, findet so eine zwanglose Erklärung (J. BAUER).

Die Menge des gebildeten und ausgeschütteten Inkretes unterliegt einer vielfältigen Regulation. Das Inkret selbst wirkt dämpfend auf die entsprechende Drüse. Die Zufuhr eines Inkretes von außen kann die Bildungsstätte völlig



lahmlegen. Die von COLLIP gefundene Bildung spezifischer „Antihormone“ hat für körpereigene Hormone, wie entsprechende Parabioseversuche zeigten, keine Geltung. Das System der Inkretdrüsen steht in einer festen gegenseitigen Abhängigkeit voneinander. Der Ausfall oder die Überproduktion eines Inkretes hat die Einstellung einer neuen Gleichgewichtslage zur Folge und zieht so alle übrigen Drüsen mehr oder weniger in Mitleidenschaft. Die Hauptschaltstelle in diesem System ist die Hypophyse. Sie produziert eine Reihe glandotroper Hormone, deren Aufgabe es ist, die übrigen Drüsen zu stimulieren. Die Inkrete der abhängigen Drüsen wirken ihrerseits dämpfend auf die Produktion dieser glandotropen Hormone, so daß ein wohl äquilibrierter Gleichgewichtszustand besteht. Durch diese Hormongruppe ist die Hypophyse der Hauptträger der Korrelationen. In der Produktion der glandotropen Hormone bestehen gegenseitige Abhängigkeiten. Die Mehr- oder Minderproduktion eines glandotropen Hormons zeigt Rückwirkungen auf die Bildung auch der übrigen. Fällt z. B. die hemmende Wirkung der Sexualhormone auf die gonadotropen Hypophysenhormone fort, so findet sich gleichzeitig auch eine Mehrbildung des thyreotropen Hormons (LOESER). Auch der Ausfall der Nebennieren führt nicht nur zu einer Minderproduktion des gonadotropen, sondern auch des thyreotropen Hormons. (Eigene, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen.) Zwischen den einzelnen Drüsen bestehen außerdem noch direkte Korrelationen (z. B. Nebenniere und Keimdrüsen), die aber an Bedeutung gegenüber den über die Hypophyse laufenden Verbindungen zurückstehen. Für einzelne Inkrete sehen wir noch eine Korrelation derart verwirklicht, daß das eine Inkret die Wirkungen des anderen abschwächt bzw. aufhebt. Es besteht ein gewisser Antagonismus zwischen Follikulin und Progesteron. Insulin und Adrenalin wirken entgegengesetzt auf Glykogenspeicherung in der Leber und Blutzucker. Doch läßt sich auch deren Verhältnis nicht einfach auf eine  $\pm$ -Formel bringen, da außerdem noch Thyroxin, die Hormone des Hypophysenvorder- und Hinterlappens und der Nebennierenrinde in einer zurzeit noch nicht klar erkennbaren Weise dieselben Vorgänge beeinflussen. Wir sind also nicht berechtigt, von einem Antagonismus der Hormone zu sprechen.

Es gibt keinen Lebensvorgang, der nur chemisch oder nur nervös gesteuert würde. Für das Zusammenspiel ist es von grundlegender Wichtigkeit, daß eine Schaltstelle besteht, an der die Einflüsse beider Systeme gegeneinander abgewogen werden und sich ausgleichen. Eine solche Schaltstelle für wichtige Vorgänge des Stoffwechsels ist das Hypophysenzwischenhirnsystem. Die funktionelle Zusammengehörigkeit dürfen wir uns nur in der Form einer gegenseitigen Abhängigkeit vorstellen. Nervöse Impulse von seiten der vegetativen Zentren sind in der Lage, die inkretorische Tätigkeit der Hypophyse zu beeinflussen. Ein Teil der Hypophyseninkrete gelangt zu diesen Zentren und wirkt hier seinerseits als chemischer Reiz. Hier liegt eine Schaltstelle von besonderer Bedeutung vor. Aber auch jede einzelne Drüse empfängt ihre Innervation von seiten des vegetativen Nervensystems. Die Experimente über die Bedingungen der Adrenalin ausschüttung haben zur Genüge gezeigt, wie weit diese von nervösen Reizen abhängig ist. Zwischen dem Adrenalin und dem Sympathicus bestehen besondere Beziehungen. Die Adrenalinwirkungen gleichen völlig denen nach Sympathicusreizung. Man hat versucht, die Teilung im vegetativen System in sympathisch und parasympathisch auch für das endokrine System entsprechend durchzuführen. HOFF hat für diese Beziehungen wie ihre Rückwirkungen auf wichtige Stoffwechselstörungen ein recht anschauliches Schema gegeben, doch kommen alle diese Versuche einer Einteilung den Verhältnissen nur annähernd nahe. Ebenso wenig wie sich die durch das vegetative System gesteuerten Vorgänge eindeutig in sympathische und parasympathische teilen lassen, ist dies auch für die innersekretorischen Drüsen und ihre Inkrete möglich.

Auch von seiten des Großhirns und der Sphäre des Bewußtseins sind die Beziehungen zu den endokrinen Drüsen mannigfacher Natur. Für die Diagnose einer SIMMONDSchen Krankheit ist das psychische Verhalten, die auch in geistiger Beziehung bestehende „Atonie“, mindestens ebenso charakteristisch und diagnostisch wichtig wie beispielsweise die Gewichtsabnahme. Auch psychische Störungen können auf die Inkretion zurückwirken. Eine Impotenz beruht meistens nicht primär auf einer Minderfunktion der Keimdrüse, daß sich aber sekundär eine solche einstellt, steht wohl außer Frage. Der Vorgang der Menstruation ist nach allem, was wir wissen, rein hormonal gesteuert, und doch kennen wir eine weitgehende Abhängigkeit des normalen Ablaufs des weiblichen Zyklus von seelischen Dingen. Die hier beobachteten Störungen sind nur vorstellbar durch eine Beeinflussung des Ovars durch das Nervensystem. So kommt also als zweite Komponente, die in diesen komplizierten Mechanismus eingreift, das Bewußtsein und die Psyche noch hinzu. Wer wollte hier ein Schema aufstellen, das diesen Verhältnissen gerecht wird!

Die morphogenetischen Wirkungen der Inkrete bedingen eine weitgehende Einwirkung auf alles das, was wir unter dem Begriff der Konstitution zusammenfassen. Zwischen vielen endokrinen Erkrankungen und einer noch als normal anzusprechenden Konstitution bestehen fließende Übergänge. Wir sprechen von einem Hyperthyreoidismus bei Menschen, die, ohne krank zu sein, doch eine Reihe von Symptomen des Basedow in abgeschwächter Form bieten. Sehr große und sehr kleine Menschen stellen den Übergang zu dem hypophysären Zwerg- oder Riesenwuchs dar. Bei Menschen, deren gipfelnde Teile eine stärkere Ausprägung erfahren haben als in der Norm, sprechen wir von Akromegaloidismus. Derartige Konstitutionen umfassen nicht nur die äußerlich feststellbaren Merkmale sondern auch die gesamte Psyche. So hat man von einer individuell verschiedenen „Blutdrüsenformel“ gesprochen, die wesentlich verantwortlich ist für die Beschaffenheit der gesamten Persönlichkeit.

Infolge der Verflechtung des nervösen wie inkretorischen Systems sehen wir häufig nervöse Symptome bei innersekretorischen Erkrankungen und umgekehrt. Die Erregungszustände beim Morbus Basedow können so hochgradig werden, daß der Internist die Hilfe des Neurologen und Psychiaters beansprucht. Ein hypoglykämischer Shock kann unter dem Bild eines epileptischen Anfalls verlaufen, und mancher Fall von SIMMONDScher Krankheit ist als schwere Hysterie oder Depressionszustand vergeblich von dem Neurologen behandelt worden. Primäre Erkrankungen des Nervensystems, wie eine Encephalitis oder eine basillare Lues, können Fettsucht, Diabetes insipidus und endokrin bedingte Regulationsstörungen im Stoffwechsel zur Folge haben. Hereditäre Erkrankungen des Nervensystems sind häufig kombiniert mit Störungen der Inkretion, als Beispiel sei an die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit erinnert. Auch von diesem Gesichtspunkt aus ist es gerechtfertigt, die endokrinen Erkrankungen im Rahmen eines Handbuches der Neurologie abzuhandeln.

## Literatur.

- ASHER, L.: Physiologie der Inneren Sekretion. Leipzig-Wien 1936.  
 BAUER, J.: Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 454 (1936). — BERBLINGER, W.: Allgemeiner Teil der Inkretologie. Handbuch der Gynäkologie, herausgeg. von STOECKEL, Bd. 9, S. 1. Berlin 1936. — BUTENANDT, A.: Naturwiss. **1936**, 529, 545.  
 COLLIP, I. B.: Ann. int. Med. **9**, 150 (1935).  
 DALE, H. H.: Bull. Hopkins Hosp. **53**, 297 (1933).  
 FITTING, H.: Biol. Zbl. **56**, 69 (1936).  
 HOFF, F.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Physiologie. Jena 1935.  
 KÖGL, F.: Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 16 (1935).  
 LOESER, H.: Klin. Wschr. **1934 I**, 766. — LOEWI, O.: Jkurse ärztl. Fortbildg **1931**, 1.

# Thyreogene Erkrankungen.

## Die Basedowsche Krankheit.

Von MARTIN NOTHMANN-Breslau-Leipzig.

Mit 12 Abbildungen.

### Geschichtliches.

Die Erkrankung, die wir heute als Basedowsche Krankheit bezeichnen, ist von dem englischen Arzt PARRY entdeckt worden. In den eingehenden historischen Erörterungen, die BUSCHAN seiner Beschreibung der Basedowschen Krankheit vorausschickt, finden sich Hinweise darauf, daß bereits MORGAGNI und TESTA einige Fälle des Leidens beschrieben haben.

PARRY aber war der Erste, der den engen Zusammenhang zwischen der Vergrößerung der Schilddrüse und der Herzvergrößerung erkannt hatte, der die Herzpalpitationen und die Pulsbeschleunigung schilderte, der die nervösen Störungen beschrieb und in dem einen seiner Fälle auch einen Exophthalmus feststellte. Diese Beobachtung stammt bereits aus dem Jahre 1786, ist jedoch erst in den nachgelassenen Schriften PARRYS im Jahre 1825 veröffentlicht worden. Die Engländer selbst bezeichnen die Erkrankung aber nicht nach PARRY, sondern ebenso wie die Franzosen nach GRAVES, der im Jahre 1835 das Krankheitsbild zunächst in einer wenig beachteten Zeitschrift beschrieben hatte. Erst 1843, als seine Vorlesungen in Buchform erschienen, wurde seine Darstellung bekannt. GRAVES schildert übrigens lediglich Struma und Herzpalpitationen als Hauptsymptome und erwähnt in einem Falle das Hervortreten der Augäpfel nur nebenbei. Derjenige aber, der als erster die Symptomtrias Herzpalpitationen, Exophthalmus, Struma als nosologische Einheit erkannt und auch dargestellt hat, war KARL VON BASEDOW aus Merseburg. Seine erste Veröffentlichung (Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle) erschien im Jahre 1840, ohne Kenntnis der Arbeit von GRAVES. Sie enthält neben der Beschreibung der drei Hauptsymptome auch bereits die Darstellung der Mehrzahl der übrigen typischen Erscheinungen. Deshalb trägt die Erkrankung nach dem Vorschlag von A. HIRSCH mit Recht den Namen „*Basedowsche Krankheit*“. Über die Pathogenese der Erkrankung sind mehrfach Vermutungen ausgesprochen worden. BASEDOW selbst glaubte an „eine erkrankte Zirkulation und eine fehlerhafte Krasis des Blutes“. In den Jahren 1855 bzw. 1860 entwickelten KÖBEN und ARAN ihre Theorie von der Basedowschen Krankheit als einer Erkrankung des Sympathicus. Auch TROUSSEAU sah das Leiden, welchem er den Namen *goître exophthalmique* gab, als Sympathicusaffektion an. Neben TROUSSEAU waren CHARCOT und BUSCHAN die stärksten Vertreter der Neurosentheorie. Die Erkenntnis, daß die Symptome der Basedowschen Krankheit ein Gegenstück zu denen des Myxödems bilden und daß beim Basedow eine Hypertrophie, beim Myxödem eine Atrophie der Schilddrüse gefunden wird, führte MÖBIUS 1886 zu dem Schluß, daß der



Basedowschen Krankheit eine krankhaft gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse, ein Hyperthyreoidismus, zugrunde liegt. Diese Auffassung hat auch heute noch ihre Berechtigung behalten. Bei der Besprechung der Pathogenese der Erkrankung werden wir darauf eingehen, daß wir, um die Beziehungen zwischen Zentralnervensystem und Schilddrüse zu erklären, eine primäre Erkrankung des Zentralnervensystems nicht anzunehmen brauchen.

### Begriffsbestimmung.

Wir verstehen unter Morbus Basedowi eine Erkrankung, in deren Mittelpunkt eine Überfunktion der Schilddrüse steht. Sie ist verbunden mit einer Schilddrüsenvergrößerung, mit einem Exophthalmus, mit kardiovaskulären Störungen, mit einem Tremor, einer Steigerung der oxydativen Vorgänge, die in einem erhöhten Grundumsatz zum Ausdruck kommt, ferner mit nervösen Störungen, die vorwiegend in einem erhöhten Erregungszustand des vegetativen Nervensystems ihre Ursache haben, und mit psychischen Störungen. In der Schilddrüse lassen sich regelmäßig charakteristische histologische Veränderungen nachweisen. Die Erkrankung kann als Vollbasedow auftreten mit Tachykardie, Exophthalmus und Struma, der sogenannten Merseburger Trias, mit Tremor und nervösen und psychischen Störungen. Es können einzelne der Symptome fehlen, man spricht dann nach PIERRE MARIE von „formes frustes“. Eine scharfe Abgrenzung gegenüber leichteren Graden des Hyperthyreoidismus ist nicht möglich. Vielmehr bestehen fließende Übergänge von den leichtesten Formen des



Abb. 1. Diffuse Vergrößerung der Schilddrüse und Exophthalmus bei Basedowscher Krankheit.

Leidens über die verschiedenen Grade des Hyperthyreoidismus bis zur vollentwickelten, ausgeprägten Erkrankung. Das möchten wir gerade gegenüber dem stärksten Verfechter der Lehre von dem prinzipiellen Unterschied zwischen Hyperthyreoidismus und Morbus Basedow, gegenüber CHOVSTEK, betonen. Hingegen unterscheiden sich die verschiedenen Formen der Erkrankung nicht lediglich durch den Grad der Überproduktion an Schilddrüseninkret, sondern sie sind auch von den konstitutionellen Verhältnissen des betreffenden Individuums und wohl auch von der Art und Weise, wie die peripheren Erfolgsorgane auf das Thyroxin ansprechen, abhängig, ohne daß es deshalb notwendig wird, eine abwegige Konstitution oder eine Störung des physikochemischen Zusammenspiels zwischen Schilddrüsenhormon und Zelle des Erfolgsorgans in den Mittelpunkt der Pathogenese der Basedowschen Krankheit zu stellen.

### Symptomatologie.

#### Struma.

Die Vergrößerung der Schilddrüse, die Struma, ist das konstanteste Symptom der Basedowschen Krankheit. Jedoch ist die Stärke der Vergrößerung sehr erheblichen Schwankungen unterworfen. Im allgemeinen bewegt sich die

Anschwellung in mäßigen Grenzen und erreicht fast niemals den Umfang der Schilddrüse eines gewöhnlichen Kropfes. Sehr große Strumen entwickeln sich meistens nur, wenn bereits vor dem Auftreten der Basedowschen Erkrankung strumöse Veränderungen in der Schilddrüse bestanden haben und sich die Basedowsche Krankheit der bereits bestehenden Schilddrüsenerkrankung aufpfropft. Gelegentlich kann sich die Schilddrüsenvergrößerung dem klinischen Nachweis entziehen, vor allem, wenn sich die Seitenlappen nach hinten entwickeln und dort Kehlkopf und Luftröhre unwachsen. Aber auch die abnorm tiefe oder die retrosternale Lage der Struma kann ihren Nachweis sehr erschweren. Allerdings ist eine retrosternale Struma beim Basedow selten. In diesem Falle kann die Perkussion und die Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen die wahre Ausdehnung der Schilddrüse zeigen. Der Umfang der Schilddrüse wechselt im Verlaufe der Erkrankung und schwankt im allgemeinen gleichsinnig mit den übrigen Symptomen. Er steht in keinem direkten Verhältnis zur Schwere des Leidens. In der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich die Struma im Verlauf von einigen Wochen oder auch Monaten, im Anfang bleibt sie unbemerkt, später tritt sie stärker hervor. Unter der Wirkung von kardiovaskulären Störungen, nach Erregungen und körperlichen Anstrengungen, zur Zeit der Menstruation kann erneut eine Volumenzunahme auftreten. In seltenen Fällen bildet sich die Struma aber auch im Verlaufe von wenigen Tagen, ja sogar Stunden aus (RIEDEL).

Mit den übrigen Merkmalen der Erkrankung kann die Schilddrüsenvergrößerung auch wieder vollkommen verschwinden, sogar wenn sie bereits längere Zeit vorhanden war, allmählich, wie sie sich entwickelt hat, oder plötzlich, wie sie ebenfalls manchmal in Erscheinung getreten ist. In den Fällen, in denen bereits vor dem Auftreten des Leidens eine Struma nachweisbar war, bleibt sie auch nach dem vollständigen Erlöschen der Krankheit bestehen.

Mag das Auftreten des Kropfes häufig das Symptom sein, welches den Erkrankten zum Arzte führt, so ist es meistens schwer zu sagen, welches Zeichen zuerst in Erscheinung getreten ist. In einem Falle sind es die Herzerscheinungen, in einem anderen die Augenveränderungen und in einem dritten die Veränderungen der Schilddrüse, die anfänglich beobachtet werden. Es sind auch eine Reihe von Fällen bekannt, in denen die Anschwellung der Schilddrüse allen übrigen Symptomen vorausging.

Der wechselnde Umfang der Schilddrüse im Verlaufe der Krankheit, die schwierige Beurteilung von geringfügigen Veränderungen in der Größe des Organs machen es erklärlich, daß die Angaben über die Häufigkeit der Struma meist erheblich variieren. KOCHER hat bei 1250 Basedowoperationen regelmäßig eine Schilddrüsenvergrößerung gefunden. CHVOSTEK hat ebenfalls keinen Fall gesehen, bei welchem Veränderungen der Schilddrüse vollständig gefehlt haben. MURRAY hat bei 147 Basedowfällen 51mal eine geringe, 58mal eine mäßige, 29mal eine beträchtliche und einmal eine enorme Vergrößerung der Schilddrüse festgestellt. Achtmal war eine Vergrößerung nicht nachweisbar, jedoch hat bei 5 von diesen Fällen früher eine Schilddrüsenvergrößerung bestanden. Bei SATTLEER fehlt die Schilddrüsenanschwellung in etwa 6% der Fälle. So selten also offenbar auch das Fehlen der Schilddrüsenvergrößerung bei der Basedowschen Krankheit ist, so gibt es doch eine Reihe von Fällen, wo eine Vergrößerung des Organs niemals zu erweisen war.

Im allgemeinen ist die Anschwellung der Schilddrüse diffus, regelmäßig und symmetrisch. Auch der Isthmus ist an der Vergrößerung beteiligt. In einem erheblichen Teil jedoch wird ein Lappen bevorzugt, und zwar vorwiegend der rechte. Nach SATTLEER soll das in einem Drittel der Fälle vorkommen. Manchmal ist sogar der rechte Lappen allein betroffen. Alleinige Vergrößerung des linken

Lappens kommt vor, ist jedoch selten (Trousseau). Die Ursache der stärkeren Beteiligung des rechten Lappens ist wohl in den anatomischen Verhältnissen zu suchen, da auch normalerweise der rechte Lappen ein wenig länger und breiter ist als der linke (Rauber). Tritt der Morbus Basedow aber bei einem Individuum auf, das bereits Kropfträger ist, so besteht oft eine ganz ungleichmäßige Vergrößerung der Schilddrüse.

Die Konsistenz der Basedowschilddrüse ist verschieden und vor allem von der Dauer der Erkrankung abhängig. Zunächst ist die Schilddrüse elastisch und weich, später wird sie hart und derb.



Abb. 2. Linksseitiger Knotenkropf bei Basedowscher Krankheit.

Aber auch in frischen Fällen kann die eigentliche Konsistenz durch die Blutfüllung der Drüse verdeckt werden. Bei oberflächlicher Palpation fühlt sie sich weich an, bei starkem Druck wird das Blut entleert, so daß nunmehr eine derbe Konsistenz zutage tritt (A. Kocher). Weiterhin ist die Konsistenz der Struma von ihrem Kolloidgehalt abhängig. Ist viel Kolloid vorhanden, so ist die Schilddrüse derb-elastisch, fehlt das Kolloid, so ist die Konsistenz derb und nähert sich der Konsistenz eines epithelialen Tumors (Kocher, Holmgren). Hat sich die Struma aus einem bereits bestehenden diffusen oder knotigen Kolloidkropf entwickelt, so ist sie derb und auch knotig.

Kompressionswirkungen der diffus hyperplastischen Basedowstruma auf die umgebenden Organe, besonders auf die Trachea, sind selten. Die eigentliche Basedowstruma ist nach Kocher nicht imstande, eine Trachealstenose herbeizuführen. Macht eine Basedowstruma Kompressionserscheinungen oder eine einseitige Verdrängung der Luftröhre, so handelt es sich immer um einen

alten Knotenkropf, der später basedowifiziert ist. Die Atemnot der Basedowkranken ist vielmehr kardialer oder kardiovascularer Genese.

Die Struma ist oft druckschmerzhaft, besonders dann, wenn sie sich schnell entwickelt hat. Diese Eigenschaft des Kropfes war Basedow bereits bekannt. Sie ist häufiger in den Anfangsstadien der Erkrankung als in ihrem späteren Verlauf.

Die Gesamtheit der Erscheinungen, die an den Gefäßen des Kropfes wahrnehmbar sind und die der Drüse ihre charakteristischen Eigenschaften geben, hat Kocher als vasculäre Symptome der Basedowstruma bezeichnet. Sie sind eine Folge ihrer Blutfülle und ihres Reichtums an Gefäßen und machen sie zur Struma vasculosa (Kocher), oder, da die Blutfülle in besonders reichem Maße die Capillaren betrifft, zur Struma teleangiectodes. Arterien und Venen erscheinen zu weit und stehen in einem Mißverhältnis zu der Größe des Organs. Häufig sieht man die erweiterten Venen durch die Haut durchschimmern. Die wechselnde Blutfülle der Schilddrüse ist es, die zu den Volumenschwankungen des Organs führt, von denen bereits oben gesprochen worden ist. Durch einen gleichmäßigen Druck auf die Struma gelingt es häufig, das ganze Organ oder einzelne



Teile nicht unerheblich zu verkleinern. Fordert man einen Basedowkranken, der in horizontaler Lage liegt, auf, den Kopf zu heben und nach dem Fußende zu sehen, so verschwindet die Struma infolge der Kompression der angespannten Halsfascie (GLADSTONE). Läßt man Basedowkranke mit kleinen Drüsenschwellungen bei geschlossenen Mund- und Nasenöffnungen durch Aufblasen den intrathorakalen Druck steigern — VALSALVAScher Versuch — so wird die Drüse deutlich sichtbar und tastbar, und die Arterien klopfen stärker (KRAUS).

Pulsationen der Schilddrüse sind deutlich fühlbar, mitunter auch sichtbar. Schon TROUSSEAU hat zwei Formen der Pulsationen der Struma unterschieden, die Expansivpulsationen und die Hebepulsationen. Die erweiterten Arterien der Drüse pulsieren bis in ihre feinsten Verzweigungen und rufen dadurch eine rhythmische Expansionsbewegung des Organs hervor. Gerade diese Expansivpulsationen sind besonders charakteristisch für die Basedowstruma und können auch vorhanden sein, wenn eine eigentliche Struma fehlt (GERHARDT).

Neben diesen Eigenpulsationen der Drüse beobachtet man durch das heftige Klopfen der Carotiden fortgeleitete rhythmische Hebebewegungen der Kropfgeschwulst, die besonders beim Auflegen der Hand fühlbar werden (Hebepulsationen).

Die Geräusche, welche über der Drüse und über den Gefäßen hörbar sind, bilden das zweite vasculäre Symptom der Schilddrüse. Beim Aufsetzen des Stethoskops hört man ein systolisches oder in der Systole gesteigertes Sausen, das am lautesten über den Eintrittsstellen der Schilddrüsenarterien, seltener über den Venen wahrnehmbar ist. GUTTMANN bezeichnet dieses Phänomen als arterielles Strumageräusch und hält es für wichtig, da es bei Strumen, die nicht durch einen Morbus Basedow erzeugt sind, nicht auftritt. Die Geräusche können übrigens auch über den Drüsen zu hören sein, die nicht vergrößert erscheinen. Nach LISSNER ist besonders über der Art. thyreoidea inf. ein systolisches, zischendes Geräusch von sirenenartigem Klang wahrzunehmen. In engem Zusammenhange mit den Geräuschen steht das Schwirren, welches die aufgelegte Hand über der Struma vasculosa verspürt. Es ist ebenfalls in der Systole verstärkt zu fühlen.

Als Ursache für die Auskultationsphänomene und für das Schwirren ist das rasche Fließen des Blutstromes von weiteren in engere Gefäße anzusehen. Auch Wirbelbewegungen im Blute selbst kommen hierfür in Betracht.

Die vasculären Symptome der Basedowstruma, so charakteristisch sie auch sind, bestehen nicht immer in gleichem Maße. Sie können bei schweren Fällen fehlen, sie können bei allgemeiner Exacerbation des Leidens in stärkster Weise auftreten und in Zeiten der Remission auch wieder verschwinden.

### Augensymptome.

Der Exophthalmus, das Glotzauge, ist dasjenige Symptom der Basedowschen Krankheit, welches dem Kranken das charakteristische Aussehen gibt. Spricht man von Exophthalmus, so meint man im allgemeinen zwei verschiedene Zeichen, die zwar oft zusammen vorkommen, aber doch nicht notwendigerweise miteinander verbunden sind: die Protrusio bulbi, das Hervortreten der Augäpfel aus den Augenhöhlen, und die Erweiterung der Lidspalten. Er ist das am wenigsten konstante Symptom der Merseburger Trias. Die Angaben über seine Häufigkeit sind sehr verschieden. Sie schwanken je nach den Grenzen, welche von den einzelnen Autoren bei der Abgrenzung des Basedow gezogen werden. Nach SATTLER fehlt er in 20% der Fälle. STERN hingegen sieht in ihm das zuverlässigste Merkmal, das zu der Diagnose unerläßlich ist, und CHVOSTEK gibt an, daß er sich keines Falles entsinnen könne, bei dem im



Laufe der Beobachtung der Exophthalmus ganz ausgeblieben wäre. Der Exophthalmus verleiht dem Gesicht des Kranken einen Ausdruck des Erstaunens oder des Schreckens.

Der Exophthalmus tritt im Verlaufe der Erkrankung relativ spät auf, meistens erst nach der Tachykardie oder sogar noch später als die Struma. Im allgemeinen entwickelt er sich langsam, so daß er zunächst nur der Umgebung des Kranken bemerkbar wird. Die Stärke, welche er erreicht, ist sehr verschieden. Manchmal ist er überhaupt nur zu erkennen, wenn man die Kranken im Profil betrachtet, manchmal ist er so erheblich, daß die Skleren im Schlafe sichtbar bleiben. In allerdings exzessiv seltenen Fällen kann er so hochgradig werden, daß es zu einer Luxation des Augapfels kommt. Auch bei beträchtlichen Graden des Exophthalmus sind Beweglichkeitsbeschränkungen der Bulbi als Folge der Protrusion nicht beobachtet worden.



Abb. 3. (Dieselbe Pat. wie Abb. 1.) Protrusio bulborum bei Basedowscher Krankheit.

Die Protrusio bulbi ist im allgemeinen doppelseitig. Aber weder die Doppelseitigkeit noch die Gleichmäßigkeit der Protrusion ist konstant, und auch der einseitige Exophthalmus ist nicht selten. Nach SATTLER kann der Exophthalmus in 10% der Fälle einseitig sein. Im Jahre 1912 haben WORMS und HAMANT 112 Fälle aus der Literatur zusammengestellt. Es kommt auch vor, und BASEDOW selbst hat von einem solchen Kranken berichtet, daß der Exophthalmus zuerst einseitig ist und erst im Verlaufe der Krankheit auch die zweite Seite befällt. Aber auch der umgekehrte Fall tritt ein: Die einseitige Protrusion kann der Rest eines doppelseitigen Exophthalmus sein.

FRIEDRICH v. MÜLLER hat angenommen, daß ein Parallelismus zwischen der Seite der Protrusion und dem stärker betroffenen Schilddrüsenlappen besteht, weil er nach der operativen Entfernung der einen Hälfte der vergrößerten Schilddrüse auch die Protrusion des Augapfels auf dieser Seite verschwinden sah. SATTLER glaubt an solche gesetzmäßige Beziehungen nicht.

Einen so hohen Grad der Exophthalmus auch erreichen mag, so ist er trotzdem vollkommen rückbildungsfähig, besonders dann, wenn er frühzeitig behandelt wird. Selbst eine Luxation der Bulbi kann vollständig verschwinden. Besteht der Exophthalmus allerdings längere Zeit, so bleibt er meistens fixiert, auch wenn die anderen Erscheinungen wieder zurückgehen. Immerhin mag selbst nach längerem Bestande der Exophthalmus eine vollständige Rückbildung erfahren. Ein Zurückdrängen der Augäpfel in die Orbita durch leichten Druck ist nur im Beginn der Entwicklung des Exophthalmus möglich. Später gelingt das meistens nicht mehr.

Schwankungen in der Stärke der Protrusion kommen im Verlauf der Krankheit, besonders in ihrem Beginn, häufig vor. Wenn auch, wie MÖBIUS sagt, ein festes Verhältnis zwischen dem Exophthalmus und den anderen Zeichen nicht besteht und es schwere Fälle von Morbus Basedow mit leichtem Exophthalmus und verhältnismäßig leichte mit hochgradiger Protrusion gibt, so bestehen doch gerade bei den schwereren Fällen häufig auch die stärkeren Grade des

Exophthalmus, und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie ein starkes Hervortreten der kardiovaskulären Symptome geht auch mit einem Intensivwerden des Exophthalmus einher.

Gelegentlich wird über ein starkes Gefühl von Druck oder Spannung in den Augenhöhlen geklagt, besonders dann, wenn der Exophthalmus sich schnell entwickelt hat. Zu heftigen Schmerzen kommt es jedoch in der Regel nicht. Der intraokulare Druck ist nach FUCHS niedrig und beträgt etwa 16 mm Hg.

Die Frage nach der Entstehung des Exophthalmus ist auch heute noch eine der am stärksten diskutierten Probleme in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit. Eine begründete Erklärung für dieses Phänomen muß es verständlich machen, daß der Exophthalmus sich akut entwickeln, daß er Schwan- kungen zeigen und nach längerem Bestehen plötzlich wieder verschwinden kann.

Einige Autoren sehen die Ursache des Exophthalmus in örtlichen Veränderungen besonders des retrobulbären Gewebes, andere suchen ihn durch neuromuskuläre Vorgänge zu erklären. Basedow glaubte, daß der Exophthalmus durch eine strumöse



Abb. 4. Klaffen der Lidspalten und Pigmentation der Haut bei Basedowscher Krankheit.

Hypertrophie des retrobulbären Gewebes bedingt sei. JENDRASSIK und MENDEL, später auch MURRAY und SCHÜTZ sahen in einer Vermehrung des retrobulbären Fettgewebes die Ursache des Phänomens. Aber beide Ansichten entsprechen den eben angegebenen Forderungen nicht. Nach längerem Bestehen des Exophthalmus kommt es zwar zu einer retrobulbären Fettablagerung, wie aus autoptischen Befunden hervorgeht. Aber dabei handelt es sich nur um sekundäre Erscheinungen, die lediglich die Persistenz des Exophthalmus erklären können, wenn die übrigen Symptome verschwinden, aber nicht seine Entwicklung.

GRÄFE und SATTLER sehen die Ursache des Exophthalmus in einer venösen Gefäßerweiterung, TH. KOCHER, F. KRAUS, F. MÖBIUS u. a. in einer Erweiterung der retrobulbären Arterien. Gegen diese Anschauungen muß eingewendet werden, daß einerseits entsprechende Veränderungen im Augenhintergrunde nicht festzustellen sind und andererseits eine Reihe von Erkrankungen mit einer Erweiterung der Gefäße einhergehen, wie z. B. die Aorteninsuffizienz

und die Aortensklerose, ohne daß bei ihnen jemals ein Exophthalmus auftritt (CHVOSTEK). Schließlich haben SCHWERDT, FRIEDRICH v. MÜLLER und zuletzt

KLOSE angenommen, daß die Protrusion durch ödematöse Zustände des Orbitalraumes nach Art der QUINCKESchen Ödeme infolge direkter Einwirkung des Basedowgiftes entsteht. Diese Auffassung lehnt J. BAUER mit der Begründung ab, daß Zustände, die zu hochgradiger Stauung und zu einem Ödem des Kopfes führen, wie Kompressionen der oberen Hohlvene oder Nephropathien, kaum jemals einen Exophthalmus hervorrufen, daß weiter ein angioneurotisches Ödem dieser Lokalisation zu den allergrößten Seltenheiten gehört und daß schließlich eine doch schwer verständliche Elektivität dieses Gewebes gegenüber dem Basedowgift angenommen werden müßte.

Die Versuche, den Exophthalmus durch muskuläre Vorgänge zu erklären, gehen auf die Entdeckung von H. MÜLLER zurück, der bereits im Jahre 1858 in den Lidern, an der Fissura orbitalis und an der Decke



Abb. 5. Einseitiger Exophthalmus bei Basedowscher Krankheit.

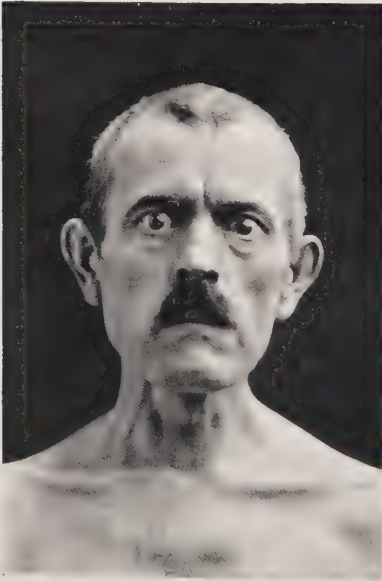


Abb. 6. Erweiterung der Lidspalten ohne Exophthalmus bei Basedowscher Krankheit (Jodbasedow).

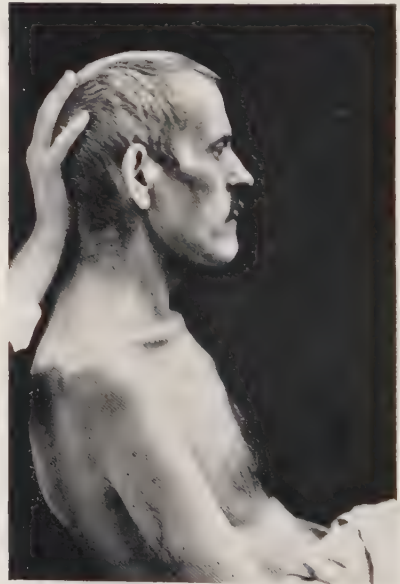


Abb. 7. Derselbe Pat. wie Abb. 6 von der Seite gesehen: Fehlen des Exophthalmus.

der Orbita glatte Muskelfasern nachgewiesen hatte. In Parallele zur Beobachtung CLAUDE BERNARDS, daß eine Reizung des Halssympathicus bei Hunden, Katzen und Kaninchen ein Hervortreten des Augapfels verursacht, und unter



Berücksichtigung der Tatsache, daß die Lähmung des Halssympathicus zu einem Enophthalmus führt, dachte man, daß die Kontraktion des sympathisch innervierten MÜLLERSchen Muskels den Bulbus nach vorn drängen könnte. Nach SATTLER ist aber der MÜLLERSche Muskel beim Menschen nur ganz kümmerlich entwickelt und nicht imstande, die ihm zugeschriebenen Wirkungen hervorzurufen.

Die muskuläre Theorie ist von LANDSTRÖM wieder aufgegriffen worden. LANDSTRÖM hat in Serienuntersuchungen an 5 Bulbi einen zylinderförmigen Muskel nachgewiesen, der zirkulär am Aequator bulbi ansetzt und am Septum orbitale entspringt. Die tonische Kontraktion dieser sympathisch innervierten Muskelfasern könnte den Bulbus nach vorn ziehen und auf diese Weise die Protrusion auslösen. SATTLER spricht aber auch dem LANDSTRÖMSchen Muskel jede Bedeutung für das Zustandekommen des Exophthalmus ab.

Neue Erklärungsmöglichkeiten für die Entwicklung des Exophthalmus scheinen jedoch durch die anatomischen Untersuchungen von FRÜND und besonders von W. KRAUSS gegeben zu sein. KRAUSS fand in der oberen und unteren Hälfte des vorderen Bezirkes der Augenhöhlen und in den Lidern ein System glatter Muskelfasern, das in eine den Bulbus und Bindehautsack kontinuierlich umgebende Bindegewebsslamelle eingelagert ist. Unter dem Einfluß des Sympathicus haben die Muskelfasern wichtige motorische, sekretorische und vasomotorische Funktionen beim Menschen zu erfüllen. Aber ihre möglichen Funktionen vollziehen sich in keiner Weise in dem von LANDSTRÖM angegebenen Sinne. Weiterhin hat KRAUSS festgestellt, daß zwischen den anatomischen Verhältnissen der Muskulatur der Orbita und der Lider bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren und dem Menschen große Unterschiede bestehen. Durch Reizung des Sympathicus konnte bei Kaninchen, Hunden und Katzen Exophthalmus hervorgerufen werden, beim Menschen und beim Affen tritt der Exophthalmus nicht auf. Bei der Entstehung des Exophthalmus vermag also der LANDSTRÖMSche Muskel keine ausschlaggebende Rolle zu spielen. Wohl aber haben die anatomischen Untersuchungen von KRAUSS einen anderen Weg gewiesen, um das Zustandekommen des Exophthalmus zu erklären. KRAUSS hat gefunden, daß die orbitalen Lymphbahnen und kleineren Orbitalvenen durch Muskelfasern des MÜLLERSchen Muskels hindurchtreten müssen, um in die Fossa pterygopalatina zu gelangen. Eine Kontraktion des MÜLLERSchen Muskels führt daher zu einer Stauung der orbitalen Flüssigkeit. Diese Untersuchungen bilden die Grundlage für eine Erklärung des Exophthalmus, welche die neuromuskuläre Theorie und die Ödemtheorie miteinander vereinigt. Sie ist besonders von JULIUS BAUER verfochten worden, und auch ich möchte mich ihr anschließen: Die Sympathicusreizung bedingt eine Kontraktion der glatten Orbitalmuskulatur, besonders des die Fissura orbitalis inferior überdeckenden MÜLLERSchen Muskels. Die Kontraktion führt zu einer Versperrung der Lymphbahnen und



Abb. 8. (Dieselbe Pat. wie Abb. 1.) Zeichen von Joffroy und Lidödem bei Basedowscher Krankheit.

der kleineren Venenstämme und damit zu einem Ödem im hinteren Orbitalraum und zu einer Vortreibung des Bulbus. Nach diesen Vorstellungen ist ein akutes Auftreten des Exophthalmus durchaus verständlich. Eine kurz dauernde sympathische Reizung, wie sie von WÖLFFLIN und UNVERRICHT im Verlaufe einer Kropfoperation ausgeführt wurde, reicht jedoch nicht aus, um eine Protrusio bulbi zu erzielen.

Wie oben bereits erwähnt, ist mit dem Hervortreten der Bulbi häufig eine Erweiterung der Lidspalten verbunden, muß es aber nicht sein. Bei gerader Blickrichtung wird oberhalb der Cornea ein Streifen der weißen Skleren sichtbar. Man hat das weite Klaffen der Lidspalten auch als DALRYMPLESches Zeichen beschrieben. Es darf aber nicht etwa als die Folge des heraustretenden Bulbus angesehen werden, da es auch vorkommt, ohne daß ein Exophthalmus besteht. Ist die Erweiterung der Lidspalten sehr erheblich, so kann ein hochgradiger Exophthalmus vorgetäuscht werden, ohne daß er vorhanden ist. Fehlt die Erweiterung der Lidspalten, oder ist sie gering, so kann ein starker Exophthalmus versteckt bleiben. Das Symptom ist ebenso wie der Exophthalmus auf beiden Seiten oft ungleichmäßig ausgeprägt und zeigt auch in seiner Intensität im Verlaufe der Erkrankung häufig Schwankungen. Seine Erklärung findet das DALRYMPLESche Zeichen in einer abnormen Retraktion des oberen Lides infolge eines erhöhten Tonus des vom Nervus oculomotorius versorgten Levator palpebrae.

Mit dem DALRYMPLESchen Zeichen in engen Beziehungen stehen die Lidsymptome von GRÄFE und STELLWAG. Die Prüfung des GRÄFESchen Zeichens deckt eine Störung der Synergie zwischen den Bewegungen des Bulbus und denen der oberen Augenlider auf. Bei langsamer Senkung des Blickes bleibt das obere Augenlid zurück und folgt nur ruckweise, so daß die weiße Sklera am oberen Rande der Cornea sichtbar wird. Nach BOSTON bleibt bei Prüfung des GRÄFESchen Symptoms das Oberlid öfters nur bis zur horizontalen Lage zurück und sinkt bei weiterer Blicksenkung rasch ab, so daß der Bulbus wieder eingeholt wird. Beim Blick nach aufwärts geht das Oberlid in normaler Weise mit (V. BRUNS). Beim Versuche, den Blick zu fixieren, oder bei raschem Wechsel der Blickebene kann das Lid eine spastische Ruckbewegung nach oben ausführen (TH. KOCHER). Erwähnt sei noch die Beobachtung von GIFFORD, daß das obere Augenlid auch bei geringem Exophthalmus nur schwer umgestülpt werden kann, eine Angabe, die übrigens von SATTLER bestritten wurde.

Eine andere Form einer gestörten Synergie wird durch das Zeichen von JOFFROY deutlich gemacht: Der Normale runzelt beim Blick nach oben durch gleichzeitige Kontraktion des M. frontalis die Stirn. Diese Mitbewegung fehlt beim Basedowkranken auch nach eigenen Erfahrungen sehr häufig. Allerdings bleibt sie auch beim gesunden Menschen gelegentlich aus.

Als STELLWAGSches Symptom bezeichnet man die Seltenheit und Unvollständigkeit des unwillkürlichen Lidschlages. Beim normalen Menschen zählt man 3—10 Abwärtsbewegungen des oberen Augenlides in der Minute, beim Basedowkranken können die unwillkürlichen Lidschläge für mehrere Minuten ausbleiben. Aber auch ein auffallend häufiges Blinzeln kommt vor.

Die Angaben über die Häufigkeit der Lidsymptome sind sehr schwankend. MÖBIUS hat das GRÄFESche Zeichen bei den meisten Patienten gefunden, CHVOSTEK hingegen hält es für das seltenste der Lidsymptome. Das STELLWAGSche Symptom wurde von KOCHER in 53%, von EPPINGER in 30% seiner Fälle beobachtet. Nach unseren eigenen Erfahrungen findet man das GRÄFESche Zeichen bei etwa der Hälfte der Basedowkranken, wenn man nur häufig genug nach dem Symptom sucht.

Die Lidsymptome sind auf verschiedene Weise erklärt worden: 1. durch einen erhöhten Tonus der von MÜLLER entdeckten glatten Lidmuskeln, 2. durch eine verminderte Spannung im Kreismuskel der Lider, 3. durch Verletzung eines angenommenen Koordinationszentrums für die Wirkung des Levator und Orbicularis einerseits, der Heber und Senker des Augapfels andererseits, 4. durch einen erhöhten Kontraktionszustand des Levator palpebr. sup., 5. durch mechanisch wirkende Kräfte auf Grund anatomischer Anordnungen (SATTLER und BORCHARDT).

GRÄFE glaubte die Ursache für das nach ihm genannte Phänomen in einem erhöhten Tonus des MÜLLERSchen Lidmuskels zu sehen, jedoch sind gegen diese Auffassung zahlreiche Einwände, z. B. von LANG und PRINGLE, ebenso von BORCHARDT, erhoben worden. STELLWAG suchte die Lidsymptome durch eine Herabsetzung der Widerstände gegen den Levator palpebr. sup., d. h. durch eine verminderte Spannung im Kreismuskel der Lider zu erklären.

DALRYMPLE führte das abnorm weite Klaffen der Lidspalte auf einen Krampf des Levator palpebr. sup. zurück. LANG und PRINGLE nahmen daher als Ursache für die Lidsymptome einen tonischen Kontraktionszustand dieses Muskels an. MÖBIUS und BRUNS stellten sich auf den gleichen Standpunkt, ebenso wie später SATTLER und BORCHARDT: Die Öffnungsspannung des Auges bildet die Grundlage für das GRÄFESche Zeichen. Dieser spastische Zustand im Lidheber bedingt eine Mangelhaftigkeit der Mitbewegung des oberen Lides beim Blick nach unten, verursacht aber keine Störung beim Blick nach oben, vielmehr wird die Hebung des Lides eher gefördert und nur seine Senkung gehindert. Außerdem mag bei der Pathogenese der Lidsymptome auch der dauernd erhöhte Kontraktionszustand der im vorderen Teil der Augenhöhle befindlichen glatten Muskulatur nach KRAUSS sowie nach SATTLER und BORCHARDT eine Rolle spielen, ebenso wie die von KUBIK in einer Anzahl von Fällen nachgewiesene, fettige interstitielle Infiltration und Degeneration der Muskeln. Nach dieser Auffassung ergibt sich nach SATTLER und BORCHARDT für die Beziehungen der 3 Lidsymptome zueinander folgendes: Die Tendenz zur Erweiterung der Lidspalte erschwert die Abwärtsbewegung des oberen Lides. Die gleiche Tendenz hemmt die Auslösung des unwillkürlichen Lidschlages, vermindert jedoch nicht den willkürlichen Lidschluß, da sie durch den normal wirkenden Orbicularis überwunden wird.

Als MÖBIUSSches Zeichen wird die im Jahre 1883 von MÖBIUS beschriebene Insuffizienz der Konvergenz bezeichnet. Man prüft das Phänomen am besten so, daß man einen Gegenstand, z. B. den erhobenen Zeigefinger, bei horizontaler oder leicht gesenkter Blickene fixieren läßt und nun den Finger allmählich der Nasenspitze nähert. Der normale Mensch kann den in die Nähe gebrachten Gegenstand lange und ohne Beschwerden fixieren, der Basedowkranke hingegen vermag ihn nur mit einem Auge zu fixieren, während das andere Auge abweicht. Ein spezifisches Basedowsymptom ist die Konvergenzschwäche jedoch keineswegs. Während MÖBIUS das Symptom als konstant bezeichnet, sah SATTLER es nur bei 7,7%, KOCHER sogar nur bei 3% seiner Patienten. Personen mit einer Myopie von mehr als 10 D. zeigen nach SATTLER das Zeichen regelmäßg. Auch bei Neuropathen ist das Symptom häufig vorhanden.

Das MÖBIUSSche Symptom ist auf verschiedene Weise erklärt worden, ein Zeichen dafür, daß eine befriedigende Erklärung nicht besteht. FALTA hält eine fettige Degeneration der Augenmuskeln für möglich. CLAIBORNE nimmt eine Dehnung und Erschlaffung der kurzen Sehne des Muskulus internus infolge des Exophthalmus als Ursache des Symptoms an. CHVOSTEK sieht es als ein



konstitutionell-degeneratives Zeichen und nicht als ein Symptom des Hyperthyreoidismus an; auf dem gleichen Standpunkt steht BAUER.

WILDER beschreibt als Frühsymptom eine eigenartige Zuckung des Augapfels bei langsamem Übergang eines Auges aus Abduktions- in Adduktionsstellung.

Gesteigerte Tränensekretion ist ein besonders im Anfang der Erkrankung öfters beobachtetes Symptom. Mit der Weite der Lidspalten kann es schon aus dem Grunde nicht im Zusammenhange stehen, weil es auch im Schlafe beobachtet wird. Vielmehr spielen nervöse Momente im Sinne von Sekretionsanomalien beim Auftreten des Phänomens sicherlich eine wichtige Rolle. Übrigens wird manchmal auch eine auffallende Trockenheit der Augen beobachtet, diese Erscheinung aber gerade erst im späteren Verlauf der Erkrankung. Hierbei dürften ebenfalls nervöse Sekretionsstörungen von Bedeutung sein.

Bereits von BASEDOW sind Veränderungen der Hornhaut beschrieben worden. Sie treten nur selten und im Zusammenhange mit einem erheblichen und längere Zeit bestehenden Exophthalmus auf. Eitrige Einschmelzungen und vollkommene Zerstörungen der Hornhaut können die außerordentlich schwere, aber doch sehr seltene Folge dieser Veränderungen sein. Ihre Ursache wird von manchen Autoren auf toxische (MÖBIUS, SATTLER), von anderen auf trophische Einflüsse (CHVOSTEK) zurückgeführt.

Das Auge zahlreicher Basedowkranker zeigt einen ungewöhnlichen Glanz. F. KRAUS spricht von einem „Glanzauge“. SATTLER sieht die Ursache des Glanzauges in einer verminderten Beschattung der Augen infolge der weiten Lidspalten, WESSELY in der Verschiedenheit der Quellung der Epithelschicht der Hornhaut.

Eine kissenartige weiche Schwellung der Lider hat SAENGER beschrieben. Oft zeigen die Augenlider eine braune Pigmentierung. Nicht selten findet sich ein Zittern der oberen Augenlider beim Versuch des Lidschlusses. Ein Zittern des Bulbus in Form eines oszillierenden Nystagmus ist in seltenen Fällen beobachtet worden und wird von BAUER als degeneratives Zeichen angesehen.

Augenmuskellähmungen kommen vor, sind jedoch selten, zum Teil treten sie allein auf, zum Teil in Kombination mit Lähmungen anderer Hirnnerven. Einfache und assoziierte Blicklähmungen, Paresen einzelner oder mehrerer äußerer Augenmuskeln, aber auch totale doppelseitige äußere Ophthalmoplegien sind beschrieben worden. Die meisten Autoren sind der Ansicht, daß diese Lähmungen mit der Basedowschen Krankheit nichts zu tun haben, sondern daß es zufällige Komplikationen sind. Nach CHVOSTEK liegen den Augenmuskellähmungen, die beim Morbus Basedow beobachtet werden, verschiedene Prozesse zugrunde. Bei den Lähmungen peripherer Nerven handelt es sich sicher um zufällige Komplikationen. In einem Teil der Fälle sind es nucleäre Lähmungen, die in Beziehung zur Krankheit stehen können, besonders wenn ihr Beginn in diesem Sinne spricht. Allerdings kann nicht gesagt werden, in welcher Weise sie zustande kommen. Für eine Reihe anderer Fälle ist eine muskuläre Genese wahrscheinlicher. Wichtig ist, daß die inneren Augenmuskeln stets frei bleiben. KUBIK hat darauf hingewiesen, daß in manchen Fällen nicht echte Lähmungen vorliegen, sondern daß die Bewegungsstörungen mechanisch hervorgerufen sind, weil durch den Exophthalmus der Drehpunkt des Auges nach vorn rückt.

Über die Pupillenweite bei Basedowkranken finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. SATTLER und EFFINGER haben weite Pupillen nur selten gesehen. SAINTON und RATHERY geben auf Grund einer großen Statistik die Dilatation der Pupillen als häufig an, und nur in wenigen Fällen sind die

Pupillen eng. Auch DEUSCH ist das häufige Vorkommen der weiten Pupillen aufgefallen. Eigene Beobachtungen sprechen in dem gleichen Sinne. Angaben über Anisokorie und Pupillenstarre bei Basedow liegen vor, sind jedoch nur als zufällige Komplikationen zu betrachten. Mydriasis nach Einträufeln von Adrenalin in den Bindehautsack (LOEWISCHES Zeichen) ist häufig und als Ausdruck einer Übererregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen anzusehen.

Vereinzelte ist im Schrifttum über Sehnervenatrophie bei Basedow berichtet worden. CURSCHMANN sah z. B. bei einem besonders schwer Erkrankten eine Sehnervenatrophie mit völliger Erblindung auftreten. Wenn auch in einer Reihe von diesen Fällen zufällige Komplikationen vorgelegen haben mögen, so lassen auf der anderen Seite gewisse Beobachtungen auf einen Zusammenhang dieser Veränderungen mit dem Morbus Basedow denken. COPEZ und AALBERTSBERG haben nach längerem Gebrauch von Schilddrüsentabletten Veränderungen im Sehnerven und Sehstörungen gesehen und BIRCH-HIRSCHFELD und NOBUO-INOUE entsprechende Befunde nach Schilddrüsenfütterung an Hunden erhoben.

Von KAST und WILLBRANDT sind Gesichtsfeldeinschränkungen beim Morbus Basedow beschrieben worden. Die Angaben haben sich jedoch nicht bestätigt. Übereinstimmend wurde vielmehr von einer Reihe von Autoren festgestellt, daß hier konzentrische Gesichtsfeldeinschränkungen bestehen, die auf einer Kombination der Krankheit mit einer Hysterie beruhen.

In einzelnen Fällen von Basedow kommt eine Kataraktbildung vor. Auch bei diesem Befunde erscheint es fraglich, ob ein Basedowsymptom vorliegt, oder ob es sich nicht ebenfalls nur um eine zufällige Komplikation handelt.

VOSSIUS möchte analog der Kataraktbildung bei der Tetanie das Auftreten einer Katarakt bei der Basedowschen Krankheit auf trophische Störungen infolge der Schilddrüsenerkrankung zurückführen.

### Zirkulationsapparat.

Störungen von seiten des Zirkulationsapparates gehören zu den häufigsten Symptomen der Basedowschen Krankheit. Sie mögen in ganz seltenen Fällen einmal fehlen, meistens aber sind sie die ersten Zeichen, die vom Kranken selbst bemerkt werden. Gerade am Herzen prägt sich der doppelte Ursprung der Basedowschen Krankheit als einer Neurose und Toxikose besonders aus, und es entwickeln sich Erscheinungen, die das Krankheitsbild rein klinisch deutlich gegenüber ähnlichen Zuständen abgrenzen lassen. Am konstantesten ist die Tachykardie. Sie ist so vorherrschend, daß CHARCOT den Satz prägen konnte: „Ohne Tachykardie kein Basedow.“ Die Zahl der Herzschläge beträgt zumeist 100—140 in der Minute, jedoch bedeutet auch eine Frequenz von 200 Schlägen und darüber keine Seltenheit. Zunächst ist die Tachykardie nur vorübergehend. Sie tritt nach psychischen Erregungen, weniger nach körperlichen Anstrengungen auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird die Herzbeschleunigung zu einer dauernden Erscheinung und bleibt sogar bei vollkommener Ruhe bestehen. Aber auch dann ist sie größeren Schwankungen unterworfen. Psychische und körperliche Einflüsse können eine weitere sehr erhebliche Vermehrung der Schlagzahl bewirken, Menstruation und geringe Infekte eine Steigerung der Tachykardie herbeiführen. Manchmal treten aus relativem Wohlbefinden heraus paroxysmale Tachykardien auf, meist unter Steigerung der anderen Basedowsymptome, und Frequenzen von 180—200 Schlägen sind dann keine Seltenheit. Solche Paroxysmen können 4—24 Stunden und länger dauern und hören ebenso rasch und unerwartet, wie sie begonnen haben, auf, enden aber mitunter auch mit einem Exitus.

Die Körperhaltung hat einen Einfluß auf die Schlagzahl. Im Liegen ist die Frequenz im allgemeinen niedriger als im Stehen, mitunter ist es auch

umgekehrt (BAUER). Während des Schlafens sinkt die Schlagzahl, bleibt jedoch noch immer beschleunigt. Oft erreicht aber die Frequenz gerade in den Morgenstunden ihr Maximum (HÖSSLIN, KOCHER, OSWALD). STURGIS und TOMPKINS haben einen Parallelismus zwischen Herzfrequenz und Grundumsatz beobachtet, und READ hat neuerdings ganz besonders darauf hingewiesen.

Die Tachykardie ist, wenigstens im Anfang der Erkrankung, eine regelmäßige Sinustachykardie, die zum Teil durch Akzeleransreizung zu erklären ist, bei deren Entstehung aber auch direkte hormonale Einflüsse auf den Herzmuskel wirksam sind. Nach BICKEL und FROMMEL kommt sie in etwa 60% der Fälle vor. Respiratorische Arrhythmien sind meist sehr deutlich. Bei längerem Bestehen der Krankheit werden Veränderungen des Rhythmus, die vorübergehend aber auch bleibend auftreten können, häufiger. Aurikuläre und ventrikuläre Extrasystolen (HUBER), Herzalternans und Bigeminie (MOULINIER), Vorhofflattern (BLACKFORD und WILLINS) kommen vor. Am häufigsten aber findet sich eine absolute Arrhythmie vom schnellen Typ mit Vorhofflattern oder Flimmern.

Das Elektrokardiogramm zeigt gewisse Besonderheiten: Es ist typisch verzittert. Die T-Zacke und meist auch die P-Zacke erscheinen auffallend hoch (HOFFMANN, ZONDEK). Bei Eintritt von Dekompensationserscheinungen flacht sich die Nachschwankung ab (MORAWITZ). Nach Untersuchungen von MISSKE und SCHÖNE ist die Erhöhung der P- und T-Zacke nicht charakteristisch, denn sie soll bei Ableitung mittels intracutaner Stahlnähnelektroden ausbleiben. Gelegentlich findet sich eine Deformation des Zwischenstückes und ein Verzweigungsblock (MORAWITZ), sowie ein gespaltener Vorhofkomplex (KERR und HENSEL, CASTEX, R. SCHMIDT). Unmittelbar nach der Operation wird die positive T-Zacke negativ, eine Veränderung, die am dritten Tage nach dem Eingriff am stärksten ausgeprägt ist. Nach einigen Tagen oder erst nach Wochen wird die Nachschwankung wieder positiv (HAAS und PARADE). Diese vorübergehende Änderung des Elektrokardiogramms ist als Ausdruck der Umstellung des Stoffwechsels im Herzmuskel aufzufassen (STEFF).

Die Tachykardie selbst kann, auch wenn sie höhere Grade erreicht hat, vor allem in der ersten Zeit der Erkrankung unbemerkt verlaufen. Hingegen führt das Herzklopfen und das Klopfen der Gefäße ganz unabhängig von dem Grade der Tachykardie sehr häufig zu unangenehmen Sensationen, unter denen die Kranken schwer zu leiden haben.

Sind die Palpitationen noch mit Angstzuständen, Lufthunger oder mit einer Hyperästhesie im Bereiche des linken Ulnaris verbunden, so entstehen Symptomenkomplexe, die dem Bilde der Angina pectoris sehr ähnlich sind. Die Herzpalpitationen sind ebenso wie die Rhythmusstörungen beträchtlichen Schwankungen unterworfen.

In ganz seltenen Fällen kommt eine — nach CHVOSTEK konstitutionell bedingte — Sinusbradykardie vor (BICKEL und FROMMEL, HAAS und PARADE, R. SCHMIDT).

Dem starken Herzklopfen entspricht eine verstärkte und sehr lebhaftere Herz-tätigkeit. Es besteht ein ausgesprochener erethischer Aktionstyp des Herzens. Der Herzstoß ist sehr intensiv. Er ist meist verbreitert und auch leicht hebend. Bisweilen wird die ganze vordere Brustwand von ihm erschüttert. Diese Erscheinungen lassen an eine Hypertrophie des Herzens denken. Der objektive Befund ergibt jedoch in den beginnenden Fällen keine Abweichung von der Norm. Nach längerem Bestehen der Krankheit, aber auch bei ganz akuter Entwicklung oder Steigerung des Leidens lassen sich perkutorisch und auskultatorisch Veränderungen nachweisen. Das Herzvolumen nimmt zu. Zunächst zeigen sich oft nur sehr erhebliche diastolische Schwankungen, so daß das Organ als viel größer imponiert, als es in Wirklichkeit ist. Bei längerer



Dauer des Leidens fehlt eine Dilatation und später auch eine Hypertrophie des Herzens fast nie. Bald ist mehr der linke Ventrikel, bald mehr der rechte dilatiert und hypertrophisch, und aus der Tatsache, daß in etwa 37% der Fälle ein Rechtstyp im Elektrokardiogramm vorliegt, nimmt MORAWITZ wohl mit Recht an, daß offenbar das ganze Herz an der Veränderung teilnimmt. Die Herztöne sind abnorm laut, besonders der erste Ton über der Spitze, mitunter auch der zweite Pulmonalton. Auch Geräusche fehlen selten. Sie sind in der Systole meistens über dem ganzen Herzen, am deutlichsten aber über der Herzbasis zu hören. Sie finden sich ganz unabhängig davon, ob eine Dilatation vorhanden ist oder nicht und tragen meist den Charakter der akzidentellen Geräusche.

BICKEL und BAUER haben mehrfach funktionelle Pseudomitralstenosen gesehen. Echte Herzklappenfehler sind bei der Basedowschen Krankheit öfters beschrieben worden, stehen jedoch in keinem Zusammenhange mit der Erkrankung, wenn auch die Häufigkeit ihres Zusammentreffens mit dem Morbus Basedow auffallend ist (CHVOSTEK). Dilatation und Hypertrophie des Herzens sind als Folge der unzweckmäßigen Arbeit des übermäßig angepeitschten Organes aufzufassen, und es wird von der individuell verschiedenen konstitutionellen Beschaffenheit des Herzens sowie von den toxischen Schädigungen abhängig sein, ob das Organ die zu leistende Mehrarbeit zunächst mit einer Arbeitshypertrophie beantwortet oder ob es versagt und dilatiert (BAUER). Im Röntgenbilde sieht man zunächst eine Zunahme des diastolischen Volumens des Herzens. Bei längerem Bestehen des Leidens nähert sich die Herzkonfiguration dem Typus des Aortenherzens oder dem Typ des Kugelherzens, je nachdem der linke oder der rechte Ventrikel mehr an der Herzvergrößerung beteiligt ist. In schweren Fällen haben wir ebenso wie MORAWITZ meistens eine Mitalkonfiguration gesehen.

Die außerordentlich lebhaften Pulsationen des Herzens pflanzen sich in die größeren Gefäße, die Aorta und deren erste Verzweigungen, fort. Die Carotis, die Subklavia und oft auch die Temporalis schlagen kräftig und deutlich sichtbar. Auch die Arterien der Schilddrüse können stark pulsieren. Die Pulsationen der Hals- und Schläfenarterien führen mitunter zu rhythmischen Erschütterungen des Kopfes, wie man sie sonst eigentlich nur bei der Aorteninsuffizienz als MUSSETsches Zeichen findet (ZEITNER). Auch an der Netzhaut können die Pulsationen sichtbar werden (BECKER), ebenso ist gelegentlich ein Leber- und Milzvenenpuls zu beobachten. Gleichzeitig sind die Arterien und Venen besonders in der Halsgegend erweitert, ihre Wandungen sind abnorm schlaff. Auch die Jugularvenen zeigen oft eine deutliche Pulsation oder besser eine Undulation. Die Venenwände sind leicht zerreiblich, was besonders den Chirurgen von den Gefäßen der Thyreoidea bekannt ist. Anatomische Veränderungen bestehen an den Gefäßen nicht, die Dünnwandigkeit beruht vielmehr auf einfacher Dilatation. Über der Carotis ist ein Schwirren zu fühlen, an den großen Gefäßen des Halses, in der Ellenbeuge und über der Cruralis werden gelegentlich Doppeltöne oder Gefäßgeräusche gehört. In auffälligem Gegensatz zur starken Herzaktion und zu den kräftigen Pulsationen am Hals steht der geringe Spannungszustand der peripheren Gefäße. So ist der frequente Radialis puls klein und weich, aber er ist schnellend infolge des abnorm starken Stromgefälles vom Herzen zur Peripherie (*Dissociation d'impulsion cardio-radiale* von ODDO). Auf dem geringen Tonus der peripheren Gefäße beruht auch die oft zu beobachtende Hyperämie der Haut, die zu einer Rötung des Gesichtes führt und manchen Basedowkranken eine zarte rötliche Pfrsichhaut verleiht. Die starken Pulsationen der großen Gefäße werden von den Kranken sehr kräftig und unangenehm empfunden, und das Klopfen der Gefäße am Hals, am Kopf

und am Bauch gehören zu ihren häufigsten Klagen. Der systolische Blutdruck ist höher als er dem Alter des betreffenden Individuums entsprechen dürfte, der diastolische ist vermindert (ASKEY, BARATH, BRAUCH, RAHM u. a.). Der Pulsdruck, d. h. die Amplitude zwischen systolischem und diastolischem Druckwert, weist in der Regel eine Steigerung auf, die unter dem Namen des „PENDEschen Zeichens“ bekannt ist. Er kann Werte von 80—100 mm Hg erreichen und verläuft ziemlich parallel mit der Steigerung des Stoffwechsels. Nach operativer Entfernung der Schilddrüse pflegt die Steigerung des Pulsdruckes ungefähr in demselben Maße wie die entsprechende Steigerung des Stoffwechsels zu Werten herabzusinken, die innerhalb der Grenze des Normalen liegen (TROELL, WAHLBERG, RAHM und PARADE).

Das Schlagvolumen Basedowkranker ist entsprechend der Steigerung der Stoffwechselvorgänge erheblich vermehrt (FULLERTON und HARROP). Auch das Minutenvolumen zeigt eine wesentliche Erhöhung (ZONDEK, BANSI, HINSBERG) und beträgt bis 13 Liter und mehr gegenüber 3,5—6 Liter in der Norm (BANSI). In engem Zusammenhange mit diesen Erscheinungen ist die gesamte Blutreserve aus den Reservedepots in den Kreislauf mit einbezogen, die Blutmenge ist vermehrt, und die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes ist außerordentlich erhöht (WISLICKI, CHANG, HEILMEYER). Nach gelungener Operation pflegt das Schlagvolumen und das Minutenvolumen wieder abzusinken.

Ein relatives Maß des Minutenvolumens liefert die „ZANDERSche Zahl“. Sie ist das Produkt aus Pulszahl und reduzierter Amplitude. Die reduzierte Amplitude wird bestimmt durch Division der Amplitude des Blutdruckes durch die Zahl des mittleren Druckes, das ist das arithmetische Mittel zwischen systolischem, und diastolischem Druck. Unter normalen Bedingungen, d. h. bei einem Puls von 72 und einem Blutdruck von 120 : 80 ist die ZANDERSche Zahl  $\frac{40}{100} \cdot 72 = 28,8$ . Das Steigen oder Fallen der ZANDERSchen Zahl bei dem gleichen Patienten zeigt ein Steigen oder Fallen des Minutenvolumens an.

LESCHKE empfiehlt, die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes in der Weise zu messen, daß mit einer Stoppuhr die Zeit festgestellt wird, die zwischen der intravenösen Injektion von 1 ccm einer 50%igen Calciumchloridlösung bis zum Auftreten eines Hitzegefühles im Kopfe verläuft. Normalerweise dauert die Zeit 15—20 Sekunden, beim Basedowkranken jedoch nur 5—10 Sekunden.

Erheblich sind auch die Beschwerden, die von den selten fehlenden vasomotorischen Erscheinungen ausgehen. Viele Basedowkranke haben die Neigung, plötzlich zu erröten und dann wieder zu erblassen. Das plötzliche Rotwerden des Gesichtes und einzelner Hautabschnitte ist häufig mit einem Gefühl der Hitze verbunden. Man hört von diesen Patienten, daß sie im Winter bei offenem Fenster schlafen müssen und nur dünne Kleider tragen können. Stark ausgeprägter Dermographismus ist bei Basedowikern sehr häufig. Die berührte Hautstelle wird nicht nur rot, sondern sie schwillt oft an. Auch negativer Dermographismus kommt vor, die berührte Stelle wird nicht rot, sondern blaß.

Urtikarielle Eruptionen, Pruritus, umschriebene Ödeme der Haut sind keine Seltenheiten. Auch ein intermittierender Gelenkhydrops ist beschrieben worden.

Die kardiovaskulären Erscheinungen zeigen oft größere mit dem übrigen Krankheitsverlauf parallel gehende Schwankungen. Im Zusammenhange mit einer Besserung des Leidens oder einer Heilung der Krankheit, z. B. durch eine Operation sind sie durchaus rückbildungsfähig. Die Aussichten sind im allgemeinen um so günstiger, je frischer die Erkrankung ist. Aber auch bei längerem Bestehen einer Herzdilatation kann die Erweiterung des Herzens zurückgehen, wenn die übrigen Erscheinungen der Krankheit sich zurückbilden (THOMAS). Doch kann es im Verlauf des Morbus Basedow auch zu den Erscheinungen einer

schweren Kreislaufstörung kommen, oft erst, wenn das Leiden schon längere Zeit besteht, mitunter aber schon im Beginn der Erkrankung, z. B. bei Personen, die kurz vorher Infektionskrankheiten überstanden haben, oder mitten im Verlauf der Krankheit nach sonst harmlosen, mit Fieber einhergehenden Komplikationen, vor allem aber im Anschluß an eine in Narkose vorgenommene Operation.

Arrhythmien und Kompensationsstörungen sind die wichtigsten unter den Kreislaufstörungen. Selbst die absolute Arrhythmie kann wieder verschwinden. Die schweren Insuffizienzerscheinungen jedoch mit starker Dilatation des Herzens, ausgesprochenen Stauungserscheinungen an den Venen, mit relativer Tricuspidalinsuffizienz, mit Leberschwellung und Ikterus, Asthma cardiale und stenokardischen Anfällen haben fast immer eine schlechte Prognose. Besonders schwer ist nach eigenen Erfahrungen das Auftreten eines Ikterus zu beurteilen. Die plötzlichen Todesfälle bei Basedowkranken sind nach OSWALD durch das Überspringen des Vorhofflimmerns auf die Kammernmuskulatur zu erklären.

Wenn es auch keine für die Basedowsche Krankheit charakteristische kardiovaskuläre Störung gibt, so zeigt die Gesamtheit der Kreislaufsymptome bei dem Leiden sehr viele eigenartige Züge, die sie durchaus von anderen Formen der Kreislaufstörungen unterscheiden.

### Nervensystem.

Am Kreislaufapparat findet die gesteigerte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems einen besonders starken Ausdruck. Sympathicus und Vagus sind von dieser Übererregbarkeit betroffen. Wir finden am Herzen im allgemeinen ein Vorherrschen des Sympathicus. Die Tachykardie ist Folge der gesteigerten Erregung des Accelerans. Der geringe Tonus der peripheren Gefäße beruht wohl auf einer Übererregbarkeit der Vasodilatoren, der geringe Tonus der Schilddrüsengefäße auf einer vermehrten Reizbarkeit des Nervus depressor. In jenen ganz seltenen Fällen, in denen bei ausgeprägter Erkrankung eine Bradykardie vorkommt, scheint auch am Herzen ein Überwiegen des Vagus über den Sympathicus zu bestehen. Daß aber bei dem gleichen Individuum an demselben Organ ein Vorherrschen des Vagus und des Sympathicus miteinander abwechseln kann, glauben BICKEL und FROMMEL, aus der häufigen Beschleunigung des Pulses am Morgen schließen zu dürfen.

Die nervöse Übererregbarkeit erstreckt sich nicht nur auf das vegetative Nervensystem, sondern auf das Nervensystem in seiner Gesamtheit. Am leichtesten nachweisbar ist der Tremor, der zuerst von CHARCOT beschrieben und von PIERRE MARIE wegen seiner Häufigkeit als viertes Kardinalsymptom der Merseburger Trias zur Seite gestellt worden ist. Vor allem ist der Tremor der ausgestreckten und gespreizten Finger erkennbar, aber auch die Zunge, sowie die Arm- und Beinmuskeln sind an dem Zittern beteiligt. Der Tremor ist rasch, gleichmäßig und feinschlägig, d. h., die Exkursionen der einzelnen Zitterbewegungen sind gering. Bei psychischen Erregungen wird der Tremor grobschlägig und nimmt an Stärke und Schnelligkeit zu. Im Verlauf der Krankheit ist das Symptom ebenso wie zahlreiche andere Zeichen der Basedowschen Krankheit einem starken Wechsel unterworfen und von einer Besserung oder Verschlechterung des Zustandes abhängig. Der Basedowtremor unterscheidet sich von dem Zittern gesunder Menschen bei psychischer Erregung nur dadurch, daß die Amplitude der einzelnen Oszillationen stärker ist (SATTLER).

Auch halbseitiges Zittern kommt vor, ist jedoch selten. Die Gesichtsmuskulatur ist an den Bewegungen nicht beteiligt, bis auf die Augenlider. Nach ROSENBAACH ist ein leichtes Zittern bei halbgeschlossenen Augen für die



Basedowsche Krankheit charakteristisch, eine Erscheinung, die jedoch auch bei nervösen Individuen, ebenso wie der Tremor selbst, häufig zu sehen ist. Beschwerden macht der Tremor nicht, ruft auch keine Schreibstörungen hervor. O. KAHLER hat einige Male ein ruckweises, bei unwillkürlichen Bewegungen des Kopfes und der Extremitäten auftretendes Zittern beobachtet und als „choreatisches Zittern“ beschrieben. Nach den Auffassungen von E. FRANK und seinen Mitarbeitern über die Beziehung des Muskeltonus zum vegetativen Nervensystem möchte ich es als wahrscheinlich annehmen, daß der Basedowtremor als Folgeerscheinung des allgemein gesteigerten Sympathicustonus aufzufassen ist.

Neben dem Zittern treten bei der Basedowschen Krankheit eine Reihe motorischer Störungen auf, die zum Teil als seltene Komplikationen des Leidens aufzufassen sind, in der Mehrzahl aber nur in einem losen Zusammenhang mit der Erkrankung stehen. Über die Lähmungen im Bereich der Augenerven ist bereits berichtet worden. Noch seltener als sie sind Paresen im Gebiete des Facialis, des Hypoglossus oder des motorischen Trigemini. Weiterhin kommen von motorischen Ausfallerscheinungen anfallsweise auftretende oder anhaltende mono- und hemiplegische Zustände vor. Gelegentlich sind tonische Zuckungen vom Charakter tonischer Krämpfe, auch bis zur echten Tetanie gesteigert, beschrieben worden. OPPENHEIM hat über das Auftreten von Myasthenie bei der Basedowschen Krankheit eingehend berichtet. Nach ihm haben eine ganze Reihe von Autoren derartige Fälle mitgeteilt (u. a. CHARCOT, KACENELSON, REUTER). REUTER glaubt, daß die Basedowsche Krankheit die Disposition für die Myasthenie erhöht. Schließlich finden sich Bilder von echter Chorea, von Epilepsie, von spinalen Erkrankungen, progressiver Muskelatrophie, multiplen Neuritiden mit dem Morbus Basedow kombiniert. Inwieweit einzelne dieser Krankheitszustände in einem engeren ätiologischen Zusammenhang mit der Basedowschen Krankheit stehen, läßt sich noch nicht entscheiden. Für manche Fälle werden solche Beziehungen durch den Krankheitsverlauf wahrscheinlich gemacht. So hat VOSS z. B. über einen Basedowkranken berichtet, bei welchem auf dem Höhepunkt der Erkrankung ohne ersichtliche Ursache eine Hemiplegie sich ausgebildet hat, welche nach kurzer Zeit wieder schnell und fast vollständig verschwunden ist. RIESE hat bei geistig gesunden Basedowikern, die das völlig entwickelte Bild der Erkrankung darboten, akinetische Erscheinungen gesehen, vor allem Bewegungsverarmung und damit einhergehend Amimie und besonders auch Katalepsie aller Glieder. KLIEN beobachtete schon früher einen Basedowkranken, der neben einer Amimie, Asynergismen, Bewegungsarmut und Tremor noch bulbäre Symptome zeigte, die sich im Anschluß an die Thyreoidektomie sehr bedeutend besserten. Er bezeichnete den von ihm beschriebenen Symptomenkomplex als Encephalopathia thyreotoxica. ZONDEK, WÜLLENWEBER, KROTOSKI haben über einschlägige Fälle berichtet, ZONDEK unter dem Namen des Coma basedowicum. Den amerikanischen Ärzten ist das klinische Syndrom der thyreotoxischen Encephalopathie als „thyrotoxic crisis“ gut bekannt (MODERN). RISAK hat eine größere Zahl eigener und aus der Literatur zusammengestellter Fälle veröffentlicht, bei denen einwandfrei ein echter Morbus Basedow während oder im Gefolge einer Encephalitis aufgetreten ist. Die Anschauung, daß in der Bewegungsarmut und Katalepsie der Ausdruck eines geschädigten Pallidum zu sehen ist, führte RIESE zu der Auffassung, die akinetischen Symptome als Phänomene einer örtlichen Einwirkung des Basedowgiftes auf das Pallidum zu betrachten. Gewisse hyperkinetische Zeichen sind Ausdruck eines geschädigten Striatum. In dem Auftreten einer Chorea könnte eine Einwirkung des Basedowtoxins auf das Bindearmsystem gesehen werden, das nach BONHOEFFER und FOERSTER der Ort ist, in welchem sich die Chorea

lokalisiert. Bei der Kombination von Basedowscher Krankheit und Encephalitis kommt es auch nach den Anschauungen von RISAK erst unter Mitbeteiligung der Schilddrüse zum klassischen Bild des Vollbasedow. Im Verlaufe der Basedowschen Krankheit bilden sich, vor allem durch die toxische Wirkung des Schilddrüsenhormons, lokale Gehirnschädigungen aus, die klinisch in den neurologischen Herdsymptomen in Erscheinung treten. Diese Auffassungen finden in den Arbeiten von E. P. PICK, KEESER, besonders aber von SCHITTENHELM und seinen Mitarbeitern eine Stütze, die zeigen konnten, daß das Thyroxin spezifische Affinitäten zu gewissen Hirnzentren besitzt. Nach E. P. PICK wirkt das Thyroxin sensibilisierend auf die thermoregulatorischen Hirnstammbezirke, es verursacht einen Temperaturanstieg und steigert die Wirkung fiebelerregender Pharmaca. KEESER stellte das eklatante antagonistische Verhalten des Thyroxins zu den Barbitursäurepräparaten fest, die eine elektive Wirkung auf den Hirnstamm haben. Schließlich haben SCHITTENHELM und EISLER gefunden, daß das Zwischenhirn (Tuber cinereum, Hypothalamus, Corpora mamillaria) die Medulla oblongata und die Hypophyse beträchtliche Jodmengen enthalten, daß dagegen Hirnrinde, Kleinhirn und Rückenmark jodarm sind. Verabreichung von Thyroxin vermehrt den Jodgehalt der an sich jodreichen Gehirnteile, die Entfernung der Schilddrüse vermindert ihn, ohne daß die jodarmen Gehirnpartien beeinflusst werden. Bei zwei Patienten, die an einer Basedowschen Krankheit gestorben waren, wurde der Jodgehalt des Zwischenhirns und der Hypophyse gegenüber der Norm vermehrt gefunden.

Ist bei einer großen Zahl der eben wiedergegebenen Krankheitserscheinungen der Zusammenhang mit dem Morbus Basedow fraglich, so gehört eine häufige, sehr hochgradige Schwäche der Muskulatur, besonders der Beine, mit Sicherheit zum Bild des Basedow. Mitunter ist das Schwächegefühl so stark, daß die Kranken mit den Beinen einknicken und niederfallen. Bereits CHARCOT hat dieses Symptom als „effondrement des jambes“ beschrieben. Die Engländer bezeichnen es als „giving way of the legs“. Zu echten Lähmungen kommt es jedoch nicht. Die Blase bleibt frei, die Reflexe sind nicht wesentlich geändert, die Sensibilität bleibt intakt. Ich habe eine Patientin gesehen, bei welcher die Schwäche der Muskulatur so stark ausgeprägt war, daß sie weder auch nur einen Schritt gehen oder stehen, noch selbst im Bette aufrecht sitzen konnte. Der Zustand hat eine gewisse Ähnlichkeit mit der Myasthenia gravis pseudoparalytica. Jedoch fehlt hier ebenso wie in den von HANS CURSCHMANN beschriebenen Fällen die elektrische myasthenische Reaktion der Muskeln. Auch bei solchen Patienten, bei welchen die Muskelschwäche nicht sehr ausgeprägt zu sein scheint, kann man sie zum Augenschein bringen, wenn man die Kranken auf einen Stuhl steigen läßt, ohne daß sie sich anhalten können. Für sehr viele von ihnen ist das eine Übung, die sie nicht auszuführen vermögen. Ebenso fällt es ihnen schwer, in die Knie zu gehen, noch schwerer, sich wieder aufzurichten (SCHERWINSKY).

Wahrscheinlich handelt es sich um eine toxisch bedingte Schwäche der Muskulatur. Denn wenn sich auch häufig eine Atrophie der Muskeln findet, so ist sie doch nicht in allen Fällen vorhanden, welche die Schwäche in den Beinen zeigen. Fernerhin können auch schwere Grade der Myasthenie bei Besserung der Krankheit, wie z. B. in dem obengenannten Falle, in kürzester Zeit verschwinden.

Die Sehnenreflexe sind oft lebhaft. Die Muskulatur zeigt mitunter eine Steigerung der mechanischen Erregbarkeit. Die Untersuchung der galvanischen Erregbarkeit der peripheren Nerven ergibt keine gleichmäßigen Resultate. HANSEN und VOSS stellten in einem Teil der Fälle eine Herabsetzung, in einem anderen Teile eine Steigerung der Erregbarkeit fest. Sie glaubten, in dem

verschiedenen Verhalten der elektrischen Erregbarkeit ein diagnostisches Hilfsmittel zu haben, um den klassischen Vollbasedow mit herabgesetzter Erregbarkeit vom Hyperthyreoidismus mit gesteigerter Erregbarkeit zu unterscheiden. Ich habe ebenso wenig wie MEDVEI die Ergebnisse von HANSEN und VOSS bestätigen können. Fälle, die nach HANSEN und VOSS zum Vollbasedow hätten gezählt werden müssen, wie auch Kranke mit Hyperthyreoidismus zeigten die gleichen Verhältnisse. Einige hatten eine herabgesetzte, andere eine normale und wieder andere eine gesteigerte galvanische Erregbarkeit der peripheren Nerven.

Ziehende Schmerzen im ganzen Körper oder in den Händen und Beinen, besonders aber im Nacken kommen vor, sind aber selten. Nach den Untersuchungen von FALTA, NEWBURGH und NOBEL hängen diese Erscheinungen entgegen der Ansicht von MÖBIUS sicher mit der Erkrankung zusammen, da sie nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz ebenfalls auftreten.

Kopfschmerzen sind beim Morbus Basedow sehr häufig und gehören zu den am frühesten zu beobachtenden Symptomen. Schlaflosigkeit kann ebenfalls als Frühsymptom auftreten, wochenlang andauern und den Zustand der Kranken sehr verschlechtern.

Leichtere Andeutungen von Störungen des Seelenlebens fehlen bei ausgeprägter Basedowscher Krankheit nur selten, wenn auch die Erscheinungen natürlich sehr verschieden entwickelt sein können. Der gemeinsame Grundzug der Störung besteht namentlich in einer Steigerung der gemüthlichen Erregbarkeit. Zu Beginn der Krankheit machen sich Zeichen von Nervosität, Stimmungswechsel, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Zwangsvorstellungen und Schlaflosigkeit bemerkbar. Beim Fortschreiten des Leidens stellt sich oft eine Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit ein. Die Kranken sind matt, abgespannt, sie ermüden leicht, ihre Urteile werden durch Stimmungen beeinflusst, der Gedankenablauf ist rasch und oft bis zur Ideenflucht gesteigert. Ihre Stimmung ist veränderlich, bald sind sie heiter, bald trübe und mißmutig, bald ängstlich und niedergeschlagen. MÖBIUS hat den psychischen Zustand der Basedowkranken mit einem leichten Rausch verglichen: Die maniakalische Stimmung ist vorherrschend, doch erfährt sie leicht eine Umwandlung in eine Depression. Die Intensität der Störungen ist bei den einzelnen Kranken sehr verschieden, bei manchen von ihnen sind die Alterationen eben vorhanden, bei anderen sind sie sehr ausgesprochen. Bei denselben Individuen schwanken sie oft parallel mit den Änderungen im Verlaufe der Erkrankung selbst. Dabei leiden die Kranken im Gegensatz zu den Neuropathen unter diesem psychischen Zustand oft sehr heftig. Der Übergang der psychischen Störungen in eine echte Psychose ist selten. Bei ausgeprägten geistigen Erkrankungen sind manische und melancholische Krankheitsbilder auffallend häufig. SATTLER fand sie bei 150 Fällen der Literatur 70mal. Von verschiedenen Seiten sind engere Beziehungen zwischen dem manisch-depressiven Irresein und der Basedowschen Krankheit angenommen worden (JOHNSON, KLOSE). Doch sind die Zusammenhänge sicher nur lockerer Natur (KRAEPELIN). In einzelnen Fällen bricht die Psychose ohne längere Vorboten aus. Die Kranken werden unklar, Sinnestäuschungen treten auf, die Stimmung ist ängstlich, schwere Erregungszustände stellen sich ein, die sich bis zum Delir steigern können. Die plötzlich einsetzenden Psychosen haben eine schlechte Prognose. KRAEPELIN sah alle vier seiner Patienten, bei denen er diese Form der seelischen Störungen beobachtete, kurze Zeit nach ihrem Ausbruche zugrunde gehen. Ich selbst habe die gleichen Beobachtungen gemacht. KLOSE gibt die Häufigkeit der echten exogenen Psychosen bei der Basedowschen Krankheit mit 0,5—1% an. Sehr häufig zeigen die Basedowkranken ausgesprochen hysterische Züge. Für die



Auffassung der Genese der psychischen Störungen ist von Wichtigkeit, daß sie durch die Behandlung des Grundleidens weitgehend gebessert werden (KLOSE) und daß nach größeren Gaben von Schilddrüsensubstanz deliröse Zustände, Verfolgungsideen, Gehörstäuschungen, Unruhe, zusammenhangloser Rededrang, manische Erregungszustände auftreten können, die nach dem Aussetzen der Schilddrüsenzufuhr wieder verschwinden (BOINET, PARHON und MARBE, FALTA).

### Atmungsorgane.

Außer einer mechanisch bedingten Dyspnoe durch Trachealstenose oder durch Abductorenlähmung und der kardialen Dyspnoe im Verlaufe von Herzinsuffizienzerscheinungen kommen bei der Basedowschen Krankheit Störungen der Atemfrequenz und der Atmungsform vor. Die Atmung ist häufig beschleunigt und kann bei geringfügigen Anlässen, bei mäßigen körperlichen Anstrengungen oder bei psychischen Erregungen sich so steigern, daß das Gefühl der Kurzatmigkeit auftritt. Meistens verlaufen die Änderungen der Tachykardie parallel (SAINTON und SCHULMANN). Die Atmung ist ferner oft auffallend flach, und der Brustkorb dehnt sich beim Versuche, tief zu atmen, viel weniger aus als unter normalen Verhältnissen (Zeichen von BRYSON). Die Abflachung der Atmung ist mit einem Zwerchfellhochstand kombiniert (EPINGER). In extremen Fällen beträgt die respiratorische Erweiterung des Brustkorbs nach den Untersuchungen von SATTLER und HITSCHMANN nur 0,5—1 cm. Hierbei handelt es sich um den Ausdruck einer Muskelschwäche, von der auch die Inspirationsmuskeln nicht verschont bleiben. Die Atemkurven weisen einen periodischen Atemstillstand auf (HOFBAUER). Mitunter kommen auch akute Anfälle von schwerster Atemnot vor, für welche SHARP den Namen respiratorische Krisen geprägt hat. Von weiteren Erscheinungen von seiten der Atmungsorgane ist das Klangloswerden der Stimme sowie der trockene quälende Reizhusten zu erwähnen. JACKSON fand in etwa 7% seiner Fälle schon vor der Operation eine ein- oder beiderseitige Stimmbandparese. Die Vitalkapazität der Lunge ist herabgesetzt. Sie ist um so geringer, je höher der Grundumsatz über die Norm hinaus gesteigert ist. Die Ursache für die Herabsetzung ist die thyreotoxische Herzmuskelschädigung (MAC KINLAY). H. POLLITZER fand ein Volumen pulmonum diminutum, welches eine Vergrößerung des Herzens nach rechts vortäuscht.

CHARCOT und PIERRE MARIE beschrieben bei Basedow saccadiertes Atmen und führten es auf Zitterbewegungen des Zwerchfelles zurück. MINOR hingegen glaubt, daß es durch ein Zittern der Stimmbänder hervorgerufen wird, weil er es besonders im Expirium und bei leichter Spannung der Stimmbänder feststellen konnte.

WIDAL, ABRAMI und DANÍELOPULO haben ein relativ häufiges Zusammenreffen von Bronchialasthma und Basedowscher Krankheit beobachtet. Die Röntgenbehandlung wirkt auf beide Erkrankungen günstig ein. In der deutschen Literatur findet sich diese Kombination selten. HANS CURSCHMANN hat zwei solcher Fälle beschrieben. Es handelt sich wohl um das gemeinsame Auftreten zweier Erkrankungen, die sich beide auf derselben konstitutionellen Grundlage entwickeln. Einen Fall von Bronchitis fibrinosa, die zusammen mit den Erscheinungen der Basedowschen Krankheit einsetzte und mit ihnen auch wieder verschwand, beobachtete H. WEBER. Das gleichzeitige Vorkommen von schwerer Lungentuberkulose und Basedow ist selten, bei beginnender Lungentuberkulose sind inkomplette Formen des Leidens häufiger (GOLDSCHIEDER und UNVERRICHT). Durch die schwere Schädigung der Ernährung und des Stoffwechsels, die beiden Erkrankungen eigen ist, beeinflussen sie sich in schlechtem Sinne.

### Verdaunungsorgane.

Störungen von seiten des Verdauungstraktes sind bei Morbus Basedow häufig und können auf seinen Verlauf einen starken Einfluß haben. Die größte Bedeutung unter ihnen kommt den Durchfällen zu. Meist ohne jede Veranlassung, ganz plötzlich und ohne Störung von seiten des Magens stellen sich reichliche wässrige Entleerungen ein, die 4—6mal und öfters innerhalb kurzer Zeit auftreten. Sie verlaufen ohne Schmerzen und halten wenige Tage, aber auch Monate an. Sie trotzen jeder therapeutischen Beeinflussung und können ebenso schnell wieder verschwinden, wie sie gekommen sind. Sehr oft treten sie dann wieder nach einiger Zeit auf. In der Pause zwischen den einzelnen Schüben ist die Darmfunktion ganz normal. Psychische Erregungen sind imstande, die Durchfälle erheblich zu steigern. CHARCOT, der diese Darmercheinungen schon beschrieben hatte, hält das unvermittelte Einsetzen und Schwinden der Durchfälle, die Schmerzlosigkeit, die Fortdauer des Appetits, der sogar bis zum Heißhunger gesteigert sein kann, für so charakteristisch, daß aus diesen Zeichen ohne weiteres ihre Zugehörigkeit zum Symptomenkomplex der Basedowschen Krankheit zu erkennen ist.

In den schwersten Fällen kommen gehäufte Durchfälle bis zu 30maligen Entleerungen am Tage vor. Sie nehmen dann einen bedrohlichen Charakter an und können sogar in kurzer Zeit den tödlichen Ausgang der Erkrankung herbeiführen. Die Durchfälle wechseln gelegentlich mit Obstipationen: manchmal besteht sogar lediglich eine Obstipation. SATTLER hat die Häufigkeit der Durchfälle mit 30% angegeben. HANS CURSCHMANN schätzt sie sogar auf 40—60%. In schweren Fällen fehlen die Durchfälle fast nie. Doch habe ich selbst Kranke mit sehr schweren Erscheinungen gesehen, die an einer Obstipation gelitten haben. Beimengungen von Blut kommen vor, sind jedoch selten. MÖBIUS nahm an, daß beim Auftreten der Durchfälle das Blut mit dem Basedowgift überschwemmt ist, und sah in den Durchfällen den Versuch des Organismus, sich des Giftes zu entledigen. WOLPE und KLOSE hielten die Durchfälle für Folgen des Fehlens der freien Salzsäure im Magen der Basedowkranken. Das kann aber nur für diejenigen Fälle richtig sein, bei denen wirklich die Salzsäureproduktion vermindert ist oder gänzlich sistiert. Die Durchfälle tragen, wie wir oben gesehen haben, durchaus den Charakter der nervösen Durchfälle und haben ihre Ursache in einer abnorm gesteigerten Dünndarmpéristaltik infolge Steigerung des Vagustonus (EPPINGER und HESS, BIEDL, v. NOORDEN). Für diese Auffassung spricht auch die tonus- und peristaltiksteigernde Wirkung des Schilddrüsenhormons im Tierversuch. Vor dem Röntgenschirme läßt sich die vermehrte Peristaltik durch eine gegenüber der Norm verkürzte Verweildauer des Röntgenbreies im Dünndarm nachweisen. Wenn die Durchfälle längere Zeit andauern, so treten Gärungsprozesse in den niederen Darmabschnitten auf, und es entstehen katarrhalische Veränderungen an der Darmschleimhaut, die wiederum zur Beschleunigung der Darmentleerung beitragen (GUTZEIT und WENDT). Verfütterung des Schilddrüsenhormons beim Menschen erzeugt ebenfalls Durchfälle.

Die Fettresorptionsstörungen, die im Zusammenhange mit den Durchfällen auftreten, sind von WENDT eingehend untersucht worden. Sie kommen bei intakter Schleimhaut und bei normaler Sekretion der Verdauungssäfte zustande, wenn den Säften nicht genügend Zeit gelassen wird, ihre Tätigkeit in normalem Umfange zu entfalten, und ein Teil der Nahrung der Aufarbeitung entgeht oder wenn die Darmschleimhaut nicht schnell genug resorbieren kann, weil die Verweildauer der Ingesta zu kurz ist. Nach WENDT haben Basedowkranke mit Durchfällen immer eine Störung der Fettresorption, und zwar bis zu 50% nach einer Ölzulage von 100 g. Basedowkranke ohne Entleerungsstörungen haben

keine Fettresorptionsstörungen durch Steigerung der Dünndarmperistaltik oder höchstens eine solche von 10—15%. Der Fettverlust ist auch niemals so groß, daß schon makroskopisch der Stuhl als Fettstuhl zu erkennen ist. Eine Störung der äußeren Sekretion des Pankreas besteht auch bei diesen Fettresorptionsstörungen nicht.

Schwere Störungen der Fettresorption mit typischen voluminösen Fettstühlen sind selten, wenn sie auch in der Literatur öfters Erwähnung finden (SALOMON und ALMAGLIA, FALTA, CHVOSTEK, ADOLF SCHMIDT, BITTORF u. a.). Nach FALTA handelt es sich fast immer um *Formes frustes* mit fehlenden oder gering entwickelten Augensymptomen und mit Störungen im Kohlehydratstoffwechsel. FALTA glaubt an einen Zusammenhang zwischen der thyreogen bedingten Glykosurie und der Steatorrhoe und macht eine thyreogen bedingte Störung der auf die Fettresorption wirkenden inneren Sekretion des Pankreas für die Entstehung der Fettstühle verantwortlich. BITTORF, der ebenfalls einen einschlägigen Fall beschrieben hat, erklärt die Fettstühle durch eine Störung der äußeren Sekretion des Pankreas und nimmt die gleiche Ursache auch für die von FALTA beschriebenen Fälle an. Im ganzen sind aber Störungen der äußeren Sekretion der Bauchspeicheldrüse bei der Basedowschen Krankheit nicht gerade häufig.

Viel seltener als die Durchfälle tritt Erbrechen bei Basedowkranken auf. SATTLER fand es in 15% der Fälle. Gewöhnlich bestehen keine Beziehungen zur Nahrungsaufnahme. Oft werden größere Mengen von einer schleimigen wässrigen Flüssigkeit erbrochen, so daß die Paroxysmen tabischen Krisen ähneln (CURSCHMANN). Kommen sie zusammen mit den Durchfällen vor, so können sie zu einem außerordentlich bedrohlichen Zustand führen. Die Jodtherapie ist für das Erbrechen die Behandlung der Wahl (BAUER). Der Appetit der Basedowkranken ist oft vollkommen normal. In anderen Fällen ist eine vermehrte Nahrungsaufnahme, bis zur Bulimie gesteigert, beobachtet worden. Auch ein vermehrtes Durstgefühl tritt häufig auf. Während der schweren Anfälle kann aber auch vollkommene Appetitlosigkeit bestehen. Die Untersuchungen der Magensaftsekretion haben keine charakteristische Veränderungen gezeigt. WOLPE hat, wie oben erwähnt, ebenso wie KOCHER häufig ein Fehlen der Salzsäure gefunden. Aber auch Hyperacidität ist nachgewiesen worden (MARANON, HERNANDO, BOENHEIM). Häufig sind die Säurewerte normal (HERZFELD). LEWIT fand in leichteren Fällen Hyperacidität und Normacidität, in schweren Fällen eine Erschöpfungsatrophie der Magendrüse mit Anacidität. In vielen Fällen dürfte die Achylie jedoch eine Teilerscheinung einer allgemeinen Konstitutionsanomalie sein. Die Magenmotilität ist öfters gesteigert (MOELLER). Die Störungen der Sekretion sind nicht nur auf den Magen beschränkt. Viele Basedowkranke leiden unter einem starken Speichelfluß, viele auch unter einer Trockenheit. BALINT und MOLNAR fanden eine allerdings zweifelhafte Steigerung der äußeren Pankreassekretion, die sie aus einer Vermehrung des diastatischen und tryptischen Fermentes in den diarrhoischen Stühlen schloßen. GYOTOKU hingegen stellte eine Verminderung des Fermentgehaltes des Duodenalsaftes fest. Störungen der Gallensekretion sind nicht beobachtet worden. Ikterus ist selten und als ein Zeichen einer hochgradigen kardialen Stauung anzusehen. Die Milz ist oft vergrößert (CHVOSTEK, SCHLESINGER, SAINTON und EMOND). GUTZEIT und WENDT fassen die Vergrößerung des Organs als Folge der häufigen Dünndarmkatarrhe auf.

### Niere.

Erscheinungen von seiten der Nieren spielen in der Symptomatologie der Basedowschen Krankheit nur eine geringe Rolle. Störungen der Urinsekretion kommen vor, meistens in Form einer Polyurie oder auch als Pollakisurie. Sie sind



entweder die Folge der durch das vermehrte Durstgefühl bedingten Steigerung der Flüssigkeitszufuhr oder nervöse Polyurien. Das Auftreten einer Eiweißausscheidung im Harn gehört zu den seltenen Erscheinungen und ist in seiner Genese noch nicht erforscht.

Parallel mit der Schwere der Krankheit soll die Oberflächenspannung des Harns eine Verringerung erfahren. Vielleicht ist hierbei das Auftreten der von BECHHOLD und REINER im Urin des Basedowkranken gefundenen Eiweißspaltprodukte vom Typus der Oxyproteinsäuren, Albumosen und Peptone von Bedeutung (SUCHININ und BOITSCHewa).

Eine vermehrte Harnfarbstoffausscheidung findet sich nur bei Kranken mit Stauungsleber infolge einer Herzinsuffizienz. Auch nach Thyroxin und Thyroidin ist eine gesteigerte Ausscheidung von Harnfarbstoff nicht nachzuweisen (HEILMEYER).

### Haut.

Veränderungen von seiten der Haut und ihrer Gebilde finden sich bei der BASEDOWschen Krankheit in einem erheblichen Prozentsatz. Die Haut der Basedowkranken ist dünn und zart, sie hat einen guten Turgor auch bei sonst abgemagerten Kranken. Sie hat eine rosige Farbe, ist warm und gut durchfeuchtet. Die Erscheinungen beruhen auf der guten Durchblutung der Haut durch die erweiterten Gefäße. Die Verdünnung der Haut hat ihre Ursache in der Atrophie des Unterhautfettes. Zu den häufigsten Symptomen der Erkrankung gehört eine vermehrte Schweißsekretion. Sie ist gelegentlich auf die Füße, den Kopf oder den Hals beschränkt. Auch halbseitiges Schwitzen kommt vor, ist jedoch selten. Mitunter kann der Schweiß an Stellen auftreten, die unter normalen Verhältnissen gar nicht transpirieren. Die Stärke der Schweißsekretion ist erheblichen Schwankungen unterworfen. Psychische Erregungen haben einen größeren Einfluß auf sie als körperliche Anstrengungen. Die gleichmäßige Durchtränkung der Haut mit Schweiß führt zu einer Herabsetzung des Hautwiderstandes für den galvanischen Strom (Zeichen von VIGOUROUX). Die Polarisationskapazität der Haut ist erhöht, entsprechend der Steigerung des Grundumsatzes (LÜEG, GRASSHEIM). Aber auch entgegengesetzte Erscheinungen kommen vor: Die Haut der Basedowkranken kann mitunter abnorm trocken und außerordentlich blaß sein, abschilfern wie beim Diabetiker ohne jede Schweißbildung. EPPINGER hat eine besonders starke Gänsehautbildung beobachtet.

Pigmentierungen der Haut sind ein häufiges Symptom der Erkrankung und finden sich in etwa der Hälfte aller Fälle. In Gestalt gelblicher bis brauner Verfärbung der Gesichtshaut zeigen sie sich ähnlich dem Chloasma gravidarum an der Stirn, an den Augenlidern und den Wangen. Die Pigmentationen sind weiter an den Brustwarzen, in den Achselhöhlen, der Linea alba, am Genitale und den Körperstellen, die stärkerem Druck ausgesetzt sind, zu beobachten.

Gelegentlich sind die eben genannten Stellen braun, während die Haut sonst besonders wenig Pigment zeigt. Pigmentierungen der Schleimhäute werden nur selten wahrgenommen. Als JELLINEKsches Symptom werden die Pigmentveränderungen bezeichnet, die sich nur an den Augenlidern lokalisieren. Als Ursache dieser Pigmentierungen ist ein gleichzeitiges Bestehen von Funktionsstörungen der Nebennieren anzusehen. Die Intensität der Pigmentierungen ist sehr wechselnd. Bei Verschlimmerung der Erkrankung können sie sehr stark werden und bei Besserung bzw. Heilung auch wieder verschwinden. KOCHER hat festgestellt, daß die braune Gesichtsfarbe oft schon 3—5 Tage nach der Operation aufhört und allmählich einer schönen rosigen Hautfarbe Platz macht. Er sieht darin einen Beweis für ihre direkte Abhängigkeit von der Schilddrüsenerkrankung.

Vereinzelte Basedowkranke zeigen eigenartige teigige Schwellungen der Haut, namentlich der unteren Extremitäten. Die Beine sehen ödematös und unförmig aus, die Haut hinterläßt jedoch bei Fingereindruck keine Dellen. Entsprechende Befunde zeigt auch das Unterhautfettgewebe. Es ist abnorm derb, dick und unelastisch, häufig auf Druck leicht empfindlich. Man zählt diese Veränderungen im allgemeinen zu den Trophödemen. In einzelnen Fällen handelt es sich um lipomatöse Schwellungen, mitunter auch um sklerodermieartige Veränderungen der Haut. H. ZONDEK nimmt an, daß in diesen Fällen myxödemartige Schwellungen vorliegen, die auf einer Kombination der Basedowschen Krankheit mit einem Myxödem beruhen. In Frage käme jedoch lediglich der allmähliche Übergang der einen Krankheit in die andere.

Der Haarausfall ist beim Morbus Basedow ein häufiges Symptom. Am stärksten ist das Kopfhaar betroffen, in selteneren Fällen kommt es zu einem Verluste der Barthaare, der Augenbrauen, der Wimpern und auch der übrigen Körperbehaarung. Eine fleckenweise Kahlheit wurde ebenfalls beobachtet. Mit der Besserung der Erkrankung können auch diese Erscheinungen wieder zurückgehen. SATTLER sah starken Haarausfall in etwa 25 % seiner Fälle. Bei Berücksichtigung auch der geringeren Grade findet A. KOCHER 75 %. Im Tierexperiment stellte ZAWADOVSKY nach größeren Gaben von Schilddrüsensubstanz oder Thyroxin das Auftreten von Mauserung fest.

Auch frühzeitiges Erbleichen der Kopfhaare ist nicht selten als Symptom der Erkrankung beschrieben worden. Die Haare selbst sind oft trocken und spröde.

Veränderungen an den Nägeln kommen vor, sie können brüchig und rissig werden. Einmal habe ich ebenso wie BAUER eine Leukonychie gesehen. Die Zähne werden ebenfalls brüchig und rasch kariös. Das von BOENHEIM behauptete häufige Auftreten einer Parodontose bei der Basedowschen Krankheit habe ich nicht bestätigen können.

Eigentliche Hautkrankheiten wie z. B. Vitiligo und Pruritus sind bei Basedowscher Krankheit öfters beobachtet worden. Der Zusammenhang mit dem Morbus Basedow muß an sich fraglich erscheinen. Jedoch ist auffallend, daß eine Reihe dieser Hautkrankheiten mit der Heilung der Basedowschen Krankheit auch wieder verschwindet.

#### Blut.

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist normal oder leicht erhöht. Der Blutfarbstoffgehalt ist entsprechend vermehrt. Morphologische Veränderungen der Erythrocyten fehlen. Übereinstimmend wird jedoch eine Steigerung der Zahl der vital färbbaren jugendlichen Erythrocyten, der Reticulocyten, festgestellt (MOLDAWSKY, HÖGLER und HERZ, THADDEA). Die Behauptung von HOLLER, daß die roten Blutkörperchen bei der Basedowschen Krankheit groß seien und wie Megalocyten aussähen, wird von NÄGELI bestritten, ebenso wie die Größen-

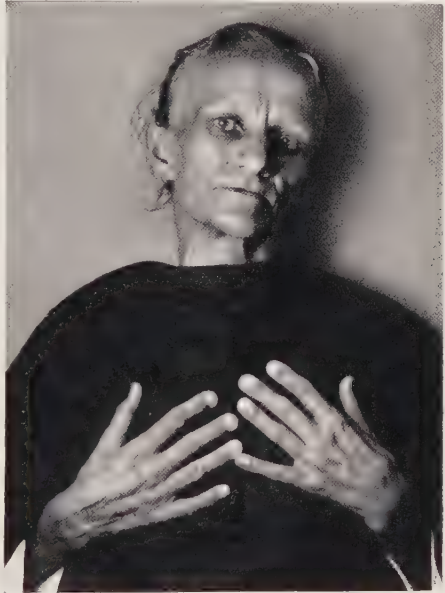


Abb. 9.  
Leukonychie bei Basedowscher Krankheit.

unterschiede, wie sie FÖLDES beobachtet haben will. Die älteren Angaben über eine Anämie bei der Erkrankung stützten sich meistens auf das Aussehen der Kranken, ohne daß eine eigentliche Blutuntersuchung stattgefunden hatte. Selbst bei schwer kachektischen Kranken zeigt das rote Blutbild keine Veränderungen. Eine Kombination von Basedowerscheinungen mit einer Erythrämie hat H. ZONDEK bei drei Gliedern derselben Familie beschrieben. Jedoch handelt es sich wohl um ein zufälliges Zusammentreffen zweier Erkrankungen, die sich beide in dem gleichen degenerativen Milieu entwickelt haben (BAUER).

MEULENGRACHT hat darauf aufmerksam gemacht, daß sich in der Anamnese von Kranken mit perniziöser Anämie häufiger ein Morbus Basedow findet, als bei dem sonstigen Vorkommen beider Krankheiten erwartet werden dürfte. Da die Basedowsche Krankheit wie die perniziöse Anämie eine Neigung zu hereditärem Auftreten haben, müssen nach MEULENGRACHT gewisse Erbfaktoren im Genotypus für die Entwicklung beider Leiden von Bedeutung sein. Daß die Überfunktion der Schilddrüse bei der Entstehung der perniziösen Anämie eine Rolle spielt, ist schon aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil MENDERSHAUSEN bei der perniziösen Anämie regelmäßige atrophische Schilddrüsenveränderungen gefunden hat.

Hingegen finden sich im weißen Blutbilde ziemlich konstant aber mit wechselnder Intensität Veränderungen, die zuerst von TH. KOCHER eingehend studiert worden sind, nachdem schon vorher CIUFFINI und CARO die Aufmerksamkeit auf sie gelenkt hatten. Charakteristisch ist eine Leukopenie mit einer Lymphocytose. Die Leukocytenwerte schwanken zwischen 2800 und 5000. Die Vermehrung der Lymphocyten ist bei leichten Erkrankungen oft nur eine relative, bei schweren Fällen fast immer eine absolute. Die Prozentzahlen für die Lymphocyten können auf 50 und mehr ansteigen. Werte über 30% sind sehr häufig. Die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten ist entsprechend vermindert. Herabsetzungen unter 40% sind nicht selten. Die Zahl der Mononucleären ist normal oder leicht vermehrt, die Eosinophilen sind vermehrt oder auch vermindert, die Mastzellen sind vermindert. Nach NÄGELI findet man öfters pathologische Lymphocyten. Das Auftreten einer Lymphocytose bei der Basedowschen Krankheit ist von vielen Autoren bestätigt, von manchen bestritten worden. Richtig ist, daß Vermehrungen der Lymphocyten nicht in sämtlichen, wohl aber in den schweren Fällen vorhanden sind. Prognostisch am ungünstigsten sind die Erkrankungen mit hohem Prozentsatz an Lymphocyten und starker absoluter Lymphocytose. Nach KOCHER sinkt die Lymphocytenzahl unter dem Einfluß der Therapie, während die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten steigt. Nach KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG ebenso wie nach SUDECK kann auch nach einer Operation die Lymphocytose bestehen bleiben. NÄGELI hält das Absinken der Lymphocytose nach der Operation für unspezifisch. Die wichtigste Veränderung im weißen Blutbilde ist für ihn nicht die Lymphocytose, sondern die Neutropenie als Ausdruck einer Insuffizienz des Knochenmarkes, in welchem er das Vorherrschen der Myeloblasten, als insuffiziente Granulosabildung, konstatiert hat. Die Ursache der Lymphocytose wird von den meisten Autoren in einer Hyperplasie des lymphatischen Apparates gesehen. A. KOCHER lehnt diese Annahme ab, weil es genau beobachtete Fälle von Basedow mit erheblicher Lymphocytose gibt, ohne die geringste Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und weil auch bei Hyperplasie des lymphatischen Gewebes ohne Basedow nur sehr selten eine Blutlymphocytose vorhanden ist. KOCHER selbst faßt die Lymphocytose als Reaktion der blutbildenden Organe insbesondere des lymphatischen Gewebes auf die vermehrte Sekretion der funktionell erkrankten Schilddrüse auf. Eine ganz andere Erklärung geben LAMPÉ, KLOSE und LIESEGANG. Sie bringen die Lymphocytose



in Verbindung mit der häufig beobachteten Hyperplasie des Thymus. Sie nehmen an, daß das Sekret der Schilddrüse zunächst die Keimdrüsen schädigt und dadurch eine Vergrößerung des Thymus bewirkt. Durch unmittelbare Einwirkung des vergrößerten Thymus auf das lymphatische Gewebe oder durch Vermittlung des Vagus wird die Lymphocytose hervorgerufen. Unterstützt wird ihre Anschauung durch den Befund, daß im Experiment durch Thymuspreßsaft nach Kastration eine Blutlymphocytose erzeugt wird. A. KOCHER hält an der Anschauung fest, daß von der funktionell erkrankten Schilddrüse auf die blutbildenden Organe ein Reiz ausgeübt wird, der zu einem vermehrten Übertritt von Lymphocyten ins Blut führt und eine Hypertrophie der Bildungsstätten der Lymphocyten, zunächst der perithyreoidalen Lymphknoten, bedingen kann. CHVOSTEK lehnt ebenso wie MOEWES die KOCHERSche Auffassung ab und hält die Lymphocytose für das Zeichen einer abnormen Konstitution.

Die Zahl der Blutplättchen ist nach FONIO vermehrt. Die Plättchen zeigen eine hohe Aktivität, enthalten also wohl reichlich Thrombozym. BLANK fand bei den von ihm untersuchten Basedowfällen in fast der Hälfte eine Thrombopenie. Nach eigenen Erfahrungen ist unter Benutzung der FONIOSchen Methode eine Vermehrung der Thrombocyten festzustellen. KOTTMANN und LIDSKY stellten bei Basedow eine Verlangsamung der Blutgerinnung fest. KOCHER hat diese Angaben bestätigt. Nach DEUSCH ist das Phänomen jedoch nicht konstant. Nach Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten soll eine weitere Verlangsamung der Gerinnung eintreten. Bei Besserung der Krankheit nach Schilddrüsenoperation nimmt die Gerinnungszeit des Blutes ab.

Der Gesamteiweißgehalt des Blutes ist nach LOEPER, TONNET und LEBERT stets vermehrt, der Albumin-Globulinquotient erhöht. LABBÉ, NEPVEUX und ORNSTEIN hingegen fanden eine Herabsetzung des Gesamteiweißgehalts ohne Veränderung des Anteils der einzelnen Eiweißfraktionen. Nach KOTTMANN soll der Gehalt des Blutes an Fibrinogen vermindert sein, BUSSE hat jedoch normale Fibrinogenwerte gefunden.

Die Angaben über die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei der Basedowschen Krankheit sind nicht einheitlich. Einige Autoren fanden sie beschleunigt (DE COURCY, TATERKA und GOLDMANN). Von anderer Seite wurde sie als normal festgestellt (MENSCH, BALDER). Nach HUFSCHEID ist die Senkungsgeschwindigkeit in 50% normal, in 34% mäßig gesteigert und lediglich in 16% beschleunigt. Auch CASTEX und SCHTEINGART fanden die Blutsenkungsgeschwindigkeit normal oder beschleunigt und nur selten verlangsamt. Ein Parallelismus zwischen dem Grade der Beschleunigung und der Schwere der hyperthyreotischen Störungen, wie sie von TATERKA und GOLDMANN angenommen wird, besteht nicht. Die Angaben, daß die Hyperthyreosen zur Blutgruppe O gehören, sind nicht bestätigt worden.

Eine Reihe von Untersuchungen ist der Viscosität des Blutes bzw. der Blutsera gewidmet. Die Ergebnisse sind auch hier nicht einheitlich. Nach KOTTMANN und DETERMANN ist die Viscosität des Blutes vermehrt. Nach KAESS ist sie in den meisten Fällen herabgesetzt, BLUNSCHY fand sie in 2 Fällen normal. DEUSCH fand die Viscosität und das Lichtbrechungsvermögen des Serums vermindert. Diese Veränderung im Serum soll auf einem verminderten Eiweißgehalt beruhen. HELLWIG und NEUSCHLOSS setzten die gefundene Viscosität eines Serums in Beziehung zu der normalen Viscosität einer Eiweißlösung gleicher Konzentration und bezeichneten den erhaltenen Wert als Viscositätsfaktor. Bei der Basedowschen Krankheit fanden sie den Viscositätsfaktor herabgesetzt. Die Ursache der Verminderung soll in einer qualitativen und kolloidchemischen Veränderung der Serumweißkörper liegen. FREY und STAHNKE gelangten jedoch nicht zu den eindeutigen Ergebnissen von HELLWIG und NEUSCHLOSS.

Für die kolloidchemische Veränderung der Serumeiweißkörper bei der Basedowschen Krankheit sprechen auch weitere Untersuchungen von KOTTMANN: Die Photoreaktion von KOTTMANN beruht auf der Schwärzung einer belichteten und mit Hydrochinon reduzierten Jodsilberdispersion in Blutserum. Die Stärke der Schwärzung ist vom Dispersionsgrad des Jodsilbers abhängig. Das Dispergierungsvermögen des Serums für Jodsilber ist nach KOTTMANN bei der Basedowschen Krankheit verstärkt, die Schwärzung der Jodsilberdispersion daher verlangsamt und abgeschwächt. Die Angaben KOTTMANNs sind von anderer Seite nicht bestätigt worden (BAUER, SCHUR).

E. O. SCHMIDT fand eine Gefrierpunktserniedrigung des Serums Basedowkranker und brachte sie in Zusammenhang mit dem vermehrten Salzgehalt, der durch die Steigerung der Stoffwechselvorgänge verursacht wird.

H. SCHMIDT sah im Verlaufe der Basedowschen Krankheit eine hämorrhagische Diathese auftreten, die durch Resektion der Schilddrüse geheilt wurde. RAHM beschreibt vorübergehende schwere Blutungen in das Unterhautzellgewebe im Verlaufe einer schweren postoperativen Reaktion.

### Stoffwechsel.

Die Stoffwechselstörungen gehören zu den hervorragendsten Symptomen der Basedowschen Krankheit. In den letzten Jahren ist über sie eine weitverzweigte Literatur entstanden. Äußerlich machen sie sich am auffallendsten in einer Abmagerung der Kranken bemerkbar, die trotz reichlicher Nahrungsaufnahme und ungestörter Verdauung auftritt. Die Abmagerung kann zu den frühesten Symptomen der Erkrankung gehören und allmählich fortschreiten. Manchmal tritt sie ganz plötzlich und in stärkstem Maße auf. HUCHARD hat in diesen Fällen von crises d'amaigrissement gesprochen. Häufig geht die Abmagerung dem übrigen Verlaufe der Krankheit parallel. In anderen Fällen kann die Gewichtsverminderung bei nicht schweren sonstigen Erscheinungen außerordentliche Grade erreichen, ein Zustand, den GAUTHIER als cachexie thyroïdienne bezeichnet hat. Abnahmen von 20 kg in wenigen Monaten bilden keine Seltenheit. Machen sich gleichzeitig noch Störungen von seiten des Verdauungstraktes, wie Erbrechen und Diarrhöe, bemerkbar, so kann die Gewichtsverminderung besonders hochgradige Formen erreichen. Dabei ist der Appetit meistens nicht schlecht, die Nahrungsaufnahme reichlich und das Mißverhältnis zwischen Nahrungszufuhr und guter Ausnutzung der Nahrung auf der einen Seite und Abmagerung auf der anderen Seite besonders auffällig. Interessant ist die Tatsache, die bereits von BASEDOW erwähnt wird, daß die Abmagerung häufig nicht gleichmäßig ist, sondern vorwiegend den Oberkörper betrifft. CHVOSTEK sen. und JOHNSTONE haben Fälle beschrieben, in welchen sie eine halbseitige Abmagerung beobachtet haben. Der Gewichtsverlust kann aber auch wieder mehr oder weniger rasch ersetzt werden. Es kann sich sogar allmählich eine Fettsucht entwickeln. HERMANN ZONDEK nimmt für diese Fälle an, daß die Sekretion der Schilddrüse erschöpft ist und daß infolgedessen ein Umschlag in die Stoffwechsellage des Myxödems erfolgt. Die Abmagerung geht Hand in Hand mit einer hochgradigen Asthenie, die bis zu einer vollkommenen Schwäche führen kann. Die Asthenie zeigt sich in einem plötzlichen Versagen der unteren Extremitäten, z. B. während eines Spazierganges. Unter dem Namen einer BASEDOWschen Paraplegie ist diese Erscheinung öfters beschrieben worden.

FRIEDRICH v. MÜLLER hat als erster nach der Ursache der Abmagerung gesucht und aus dem zahlenmäßigen Vergleich des Körpergewichtes und der zugeführten Nahrung bei der Basedowschen Krankheit erkannt, daß die oft

enorme Gewichtsabnahme des Basedowikers durch einen abnorm hohen Calorienbedarf bedingt ist, daß also die Zersetzungs Vorgänge im Organismus gesteigert sind. Kurz nach FRIEDRICH V. MÜLLER und unabhängig von ihm erbrachte MAGNUS-LEVY in der NOORDENSCHEN Abteilung durch Respirationsversuche am ZUNTZ-GEPPERTSchen Apparat den ersten zahlenmäßigen Nachweis für die Größe der Oxydationsvorgänge bei der Basedowschen Krankheit. Er fand eine sehr erhebliche Erhöhung des Grundumsatzes, die mit der Schwere des klinischen Bildes annähernd parallel verlief. Die von ihm gefundene Steigerung betrug 50—70% des Normalen. Die Ergebnisse sind von einer großen Zahl von Autoren bestätigt worden, zunächst von THIELE und NEHRING, STÜVE, SALOMON mittels des ZUNTZschen Apparates und von STEYRER mit dem Respirationsapparat von VOIT und PETTENKOFER. Diese Autoren geben an, daß in schweren Fällen die Umsatzsteigerung bis 100% betragen kann. In den letzten Jahren ist dann durch die Konstruktion einfacher Apparate (BENEDIKT, KNIPPING und KROGH) die Zahl der Gaswechseluntersuchungen bei Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere durch amerikanische Autoren, fast ins Unübersehbare gestiegen. Erwähnt seien nur die ausgezeichneten Arbeiten von DUBOIS und von SANDIFORD, die das riesenhafte Material der Mayo-Klinik verarbeitet haben. Das grundlegend Wichtige an den Untersuchungen ist, daß unabhängig von jeder Nahrungszufuhr das Niveau des Grundumsatzes beim Basedowkranken dauernd erhöht ist und auch im Hunger erhöht bleibt.

Die Untersuchungen über den Gasstoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit haben erwiesen, daß die Steigerung des Grundumsatzes das konstanteste Symptom der Erkrankung ist. Bei Überfunktion der Schilddrüse wird die Steigerung des Grundumsatzes auch nach meiner Erfahrung nie vermißt. Nach GRAFE sollte die Basedowsche Krankheit überhaupt erst dann als sicher festgestellt gelten, wenn eine Stoffwechselsteigerung nachgewiesen ist. Vollständig durchgesetzt hat sich dieser Standpunkt noch nicht, wenn er auch heute bereits von erfahrenen Autoren wie MORAWITZ, KNIPPING, FALTA, v. NOORDEN und FRIEDRICH V. MÜLLER vertreten wird. BAUER, LESCHKE, MOLLER und LUBLIN haben darauf hingewiesen, daß es auch einen Basedow ohne Grundumsatzsteigerung gibt. Es mag sein, daß bei den vielen Tausenden untersuchter Fälle von Basedowscher Krankheit gelegentlich ein einzelner Kranker eine Stoffwechselsteigerung nicht zeigt oder sie vielleicht zur Zeit der Stoffwechseluntersuchung nicht gezeigt hat, sie aber aufweisen würde, wenn man ihn während einer größeren Zeitspanne öfters untersuchte. Es mag sein, daß es auch hier wie bei anderen Symptomen der Basedowschen Krankheit regionäre Verschiedenheiten gibt. Wenn also auch bei der Berechnung der Häufigkeit der Grundumsatzsteigerung die 100% nicht ganz erreicht werden, so ist zu bedenken, daß die biologischen Gesetze, die ja nicht von der Natur, sondern von uns gemacht und formuliert werden, sich ebenfalls nicht in 100% bewahrheiten.

Aus den zahlreichen jetzt vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß jeder, wenn auch noch so leichte Fall von Basedowscher Krankheit eine Stoffwechselsteigerung zeigt, das heißt nach GRAFE eine Steigerung, die mehr als 10% über dem Mittelwert der Norm liegt. Individuen, die in fraglichen Fällen diese Grundumsatzsteigerung nicht aufweisen, können nicht als Basedowkranke angesehen werden.

Zwischen dem Grade der Grundumsatzsteigerung und dem klinischen Bilde, welches die Erkrankung bietet, besteht ein gewisser Parallelismus. Mittelschwere Fälle zeigen Grundumsatzsteigerungen, die um 50% herum liegen. Eine Grundumsatzsteigerung über 70% hinaus findet sich im allgemeinen nur bei Kranken, die einen schweren Gesamteindruck machen. In schweren Fällen kann die Steigerung sogar über 100% hinausgehen. Im allgemeinen scheint es, daß die



Grundumsatzsteigerungen in Amerika etwas höher liegen als bei uns. Aber auch TROELL hat aus Stockholm über Grundumsatzsteigerungen bis zu 140% berichtet. MOLLER fand einen Wert von 188%. RAHM hat in Breslau sogar eine Steigerung von 195% gesehen. GRAFE meint, daß die in Deutschland im allgemeinen gefundenen etwas niedriger liegenden Grundumsatzerhöhungen mit der chronischen Unterernährung der Kriegs- und Nachkriegszeit im Zusammenhang stehen. In dem gleichen Sinne sprechen die Beobachtungen von HANS CURSCHMANN über die Abnahme der Häufigkeit und Schwere der Basedowschen Krankheit unter der Wirkung der Kriegs- und Nachkriegsernährung. Unter dem Einfluß einer wirksamen Behandlung wird der Grundumsatz häufig niedriger, wenn auch nicht jede Verminderung der Grundumsatzsteigerung mit einer Besserung der Erkrankung identisch ist. In leichteren Fällen führen Bettruhe und Brom schon zu einer Herabsetzung der Grundumsatzsteigerung.

Nach MORAWITZ verläuft der Grundumsatz häufig mit der Pulskurve parallel. STEGEMANN und FRÜND glauben sogar, die Grundumsatzbestimmung durch die Pulskurve ersetzen zu können. Ebenso bestätigen QUERVAIN und PEDOTTI die gegenseitige Abhängigkeit von Puls, Minutenvolumen, respiratorischem Quotienten und Grundumsatz. HAAS und RAHM vermißten jedoch den Parallelismus zwischen Grundumsatz und Pulskurve bei 50% ihrer Patienten. Vielleicht spielen hier regionale Unterschiede eine gewisse Rolle.

Die Frage, worauf die erhöhten Oxydationsprozesse bei der Basedowschen Krankheit beruhen, ist schon von MAGNUS-LEVY erörtert worden. Nur ein sehr geringer Teil ist auf die gesteigerte Herz- und Atemtätigkeit zu beziehen. Selbst wenn die Herz- und Atemtätigkeit auf das Doppelte der Norm gesteigert ist, würde das nur eine Erhöhung des Grundumsatzes um 10–15% bedeuten. Auch die motorische Unruhe und das Zittern ist nur in geringem Grade für die Steigerung des Grundumsatzes verantwortlich, denn auch im Schlaf und unter Morphinwirkung bleibt der Grundumsatz beim Basedow erhöht.

Wir müssen vielmehr den erhöhten Stoffwechsel als den Ausdruck einer allgemein gesteigerten Gewebsvitalität ansehen, von der die gesteigerte Tätigkeit des Herzens, die beschleunigte Atmung und die motorische Unruhe einen Teil bildet (GRAFE).

Der Reiz des Schilddrüsensekrets, das, im Übermaß an das kreisende Blut abgegeben, direkt oder auf dem Umwege über das vegetative Nervensystem auf die Zelle wirkt, ist es, der zu einer Steigerung der vitalen Zellfunktionen führt. Lehren uns doch die experimentellen Erfahrungen, daß durch Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten eine Steigerung des Grundumsatzes herbeigeführt werden kann. Allerdings ist die Ansprechbarkeit verschiedener Individuen auf Schilddrüsenpräparate durchaus verschieden, und es scheint, als ob die Wirksamkeit von Schilddrüsenpräparaten um so größer ist, je weniger Schilddrüsensekret in der Schilddrüse selbst produziert wird. So stieg z. B. in den Versuchen von BOOTHBY bei Normalen die Calorienproduktion von 65 auf 88,4, bei Myxödematosen unter der gleichen Dosis von Schilddrüseninkret von 42 auf 70. Beim Morbus Basedow kann nach PLUMMER der Grundumsatz in leichten und mittelschweren Fällen durch Thyroxin noch weiter gesteigert werden. Geht die Grundumsatzsteigerung aber über 65% hinaus, so ist das nicht mehr möglich. Selbst Mengen von 15 mg Thyroxin vermögen bei Basedowkranken mit erheblicher Grundumsatzsteigerung die Oxydationsprozesse nicht noch weiter anzufachen. Anders verhält sich der jugendliche Organismus. Beim jugendlichen Tiere wird durch Schilddrüsenzufuhr die Wärmeproduktion innerhalb gewisser Grenzen herabgesetzt (R. HIRSCH). Bei jungen Hunden ändert sich weder Körpergewicht noch Pulsfrequenz (MARK). Auch Kinder vertragen nach den Untersuchungen von JEHLE viel größere Mengen von

Schilddrüsensubstanz als Erwachsene. Von großer Bedeutung ist die Wirkung von Jod auf den Grundumsatz. Daß kleinste Dosen von Jod den Grundumsatz herabsetzen, wissen wir aus den Untersuchungen von LOEWY und ZONDEK. Besonders wichtig aber sind, wie wir später sehen werden, insbesondere für die Therapie der Basedowschen Krankheit die Arbeiten von PLUMMER geworden, der festgestellt hat, daß auch Basedowkranke, die schwerste thyreotoxische Erscheinungen zeigen, Jodgaben den Grundumsatz zumindest vorübergehend zum Absinken bringen.

Bei Muskularbeit ist die Diskrepanz zwischen dem Sauerstoffverbrauch eines gesunden Menschen und eines Basedowkranken noch erheblich größer als in der Ruhe. Jede muskuläre Arbeitsleistung ist beim Basedowiker mit einem Calorienverbrauch verbunden, der den Verbrauch des Gesunden um das Vielfache übersteigt (BOOTHBY und SANDIFORD, KISCH, BERNHARDT und SCHLESENER). Durch DURIG und ZUNTZ wissen wir, daß die während einer Muskularbeit auftretende Steigerung des Grundumsatzes mit Beendigung der Arbeit nicht sogleich wieder zur Norm zurückkehrt, sondern über die Arbeitsbeendigung hinaus noch eine gewisse Zeit anhält. Den Mehrverbrauch an Sauerstoff nach der Arbeitsbeendigung gegenüber dem Ruhewert bezeichnet KISCH als Nachverbrauch. Während beim Gesunden der Anteil des Nachverbrauches 36% vom Gesamtverbrauch beträgt, ist der Nachverbrauch beim Basedowiker etwa 71% des Gesamtverbrauches. Der Basedowkranke arbeitet also viel unökonomischer als ein Gesunder.

Nach KOMMERELL ist der Arbeitsstoffwechsel des Basedowkranken zwar gesteigert. Die Erhöhung ist allerdings lediglich auf eine Steigerung des Energieverbrauches für die Leerbewegung zurückzuführen. Die gleichen Erscheinungen zeigen sich bei Hunden, die mit Thyroxin behandelt worden sind. HERXHEIMER und KOST, GOLLWITZER-MEYER und SIMONSON sowie LANGE fanden nur bei schwersten Fällen der Erkrankung den Sauerstoffverbrauch bei der Arbeitsleistung gegenüber einem gesunden Menschen erhöht. Leichte Basedowkranke wiesen einen normalen Arbeitseinsatz auf. Die auf Grund von Tierversuchen gewonnene Auffassung KOMMERELLS ist nach den klinischen Beobachtungen unhaltbar.

Da nach HILL die Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach Arbeitsbeendigung dadurch zu erklären ist, daß die zur Glykogenresynthese verbrauchte Milchsäure zu Kohlensäure und Wasser oxydiert wird, für welchen Oxydationsprozeß eine entsprechend große Sauerstoffmenge notwendig ist, muß angenommen werden, daß beim Morbus Basedow eine relativ große Menge der bei der Muskel-tätigkeit gebildeten Milchsäure der Glykogenresynthese vorenthalten wird. Dementsprechend erscheinen im Blute des Basedowkranken auch während der Arbeit vermehrte Milchsäuremengen, die als Ausdruck der gesteigerten Verbrennungsprozesse anzusehen sind und deren starkes Ansteigen und langsames Absinken dem gesteigerten Sauerstoffverbrauch in der Arbeitsphase und während der Erholungsphase proportional gesetzt werden kann (BIER, DRESEL, KÖNIG, BANSI, WEIGEL, EISENBERG, THADDEA und WALY).

Die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung ist mehrfach untersucht worden, die Ergebnisse sind nicht ganz einheitlich. MAGNUS-LEVY sah keine Steigerung. PRIBRAM und PORGES fanden den Grundumsatz nach vorübergehend reichlicher Fleischezufuhr auffallend hoch. R. PLAUT sah bei gutem Ernährungszustand eine Erhöhung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, bei schlechtem Ernährungszustand sogar eine Erniedrigung. BRÜTT und KNIPPING, ebenso KLEIN fanden überhaupt keine Erhöhung. Demgegenüber muß jedoch berücksichtigt werden, daß, um einen Maßstab für die Verwertung der Nahrung zu bekommen, die Steigerung der Wärmeproduktion nach der Mahlzeit in Beziehung zum normalen Grundumsatz gesetzt werden muß. Unter diesen

Bedingungen zeigt sich, daß der Basedowkranke etwa 50% mehr von der aufgenommenen Nahrung zersetzt als ein Gesunder. Auch hieraus geht hervor, daß er viel unwirtschaftlicher arbeitet als ein normales Individuum (GRAFE).

Von FRIEDRICH v. MÜLLER ist zuerst eine Steigerung des Eiweißumsatzes bei der Basedowschen Krankheit festgestellt worden. Basedowkranke brauchen mehr Eiweiß oder eiweißsparende Calorienträger in Form von Fetten, vor allem aber von Kohlehydraten, um im Stickstoffgleichgewicht zu bleiben, als Gesunde. Besonders bei schweren Fällen kann die Stickstoffbilanz negativ sein. Auch durch profuse Schweiße können erhebliche Stickstoffmengen verloren gehen (HIRSCHLAFF). RUDINGER fand bei kohlehydrat- und fettreicher, aber fast stickstofffreier Kost beim normalen Menschen eine tägliche Stickstoffausscheidung von 4—5 g im Harn (LANDERGREENScher Minimalstickstoff). beim Basedowkranken wurde am 4. Tage noch 7—8 g Stickstoff ausgeschieden. Nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz steigt die Stickstoffausscheidung an, sowohl beim Menschen (BLEIBTREU und WENDELSTADT), wie auch beim Tiere (F. VOIT). Besonders in Untersuchungen des Hungerstoffwechsels werden diese Erscheinungen deutlich (EPPINGER, FALTA und RUDINGER). MATTHES sah nach Strumektomie eine Besserung der vorher negativen Stickstoffbilanz. Nach Verfütterung der getrockneten Schilddrüse stieg die Stickstoffausscheidung wieder an.

Lange Zeit war die Frage umstritten, ob die Vermehrung des Eiweißumsatzes primär durch die Schilddrüse bedingt ist oder eine Folge des gesteigerten Kohlehydrat- und Fettumsatzes darstellt. FRIEDRICH v. MÜLLER selbst und nach ihm eine große Zahl von Untersuchern haben ursprünglich die Ansicht vertreten, daß trotz genügender, ja sogar übergroßer Calorienzufuhr, insbesondere auch von Eiweiß, ein Stickstoffdefizit auftritt. Als Beweis wurde angeführt, daß bei Fettzufuhr oder reichlichem Fettdepot der Stickstoffverlust zwar erheblich eingeschränkt, aber nicht vollkommen niedergedrückt werden konnte (MAGNUS-LEVY) und daß bei Hunden nach Fütterung mit Schilddrüsensubstanz sich eine negative Stickstoffbilanz einstellt, auch wenn die Tiere so reichlich mit Fett ernährt werden, daß sie sogar Fett ansetzen (F. VOIT). Gegenüber diesen Argumenten ist von FALTA mit Recht eingewendet worden, daß die stickstofffreie Energie in der Nahrung bei diesen Versuchen ausschließlich durch Fett vertreten war. Wird die Kost so zusammengesetzt, daß größere Mengen von stickstofffreier Energie mit Fett und reichlichen Kohlehydraten für längere Zeit gereicht werden, so gelingt es schließlich, die Stickstoffausscheidung auf das LANDERGREENSche Minimalmaß herabzudrücken (RUDINGER). Entscheidend gefördert wurde die Lösung der Frage durch die Untersuchungen von LAUTER und E. KRAUSS. LAUTER hat nachgewiesen, daß bei der Basedowschen Krankheit das Stickstoffminimum durch reichliche Kohlehydratnahrung und bei nahezu stickstofffreier Kost auf ebenso tiefe Werte heruntergedrückt werden kann wie beim Gesunden, obwohl der Grundumsatz um 80% gesteigert war, und KRAUSS konnte ebenfalls zeigen, daß der Minimalstickstoffbedarf beim Basedowkranken nicht erhöht ist, wenn nur die zur Verbrennung notwendigen Calorien durch Fett und Kohlehydrate abgedeckt werden, während beim fiebernden Kranken der Eiweißbedarf unter den gleichen Verhältnissen auf das 2—3fache erhöht ist. Auf Grund dieser Ergebnisse halten wir es mit FRIEDRICH v. MÜLLER und THANNHAUSER für erwiesen, daß die Stickstoffstoffwechselveränderungen beim Morbus Basedow sich im Gegensatz zu den beim Fiebernden auf eine gesteigerte Calorienproduktion beschränken.

Pathologische Veränderungen des Stoffwechsels in qualitativer Hinsicht sind nicht bekannt. Es ist nach GRAFE auch nicht anzunehmen, daß sie vorkommen, da DUBOIS an einem großen Material zeigen konnte, daß bei der Basedowschen Krankheit die direkte und indirekte Calorimetrie gut übereinstimmende Werte gibt.



Die Verteilung des Stickstoffs im Harn ist normal oder weicht nur in geringem Maße von der Norm ab. Die Ammoniakausscheidung ist nicht erhöht (MAGNUS-LEVY). Der Harnstoffgehalt ist nach DADDI normal, nach CLEMENS ist er großen Schwankungen unterworfen und kann manchmal recht hohe Werte erreichen. Über die Harnsäurewerte im Urin finden sich in der Literatur eine Reihe von widersprechenden Angaben. MAGNUS-LEVY und DAVID fanden sie normal, BRUGSCH gibt erhöhte Werte an, FALTA und ZEHNER finden die Harnsäurewerte vermindert. Sie erklären die Verminderung damit, daß unter dem Einfluß des Hyperthyreoidismus ein Teil der Harnsäure weiter abgebaut wird.

Eine eingehendere Untersuchung hat neuerdings der Kreatin-Kreatininstoffwechsel der Basedowschen Krankheit erfahren. Bereits FORSCHBACH hatte festgestellt, daß die Kreatininausscheidung im Harn vermindert ist. Diese Befunde wurden später mehrfach bestätigt (PALMER, FELDMANN und WILHELM, HEDRICH, SCHITTENHELM und BÜHLER). Der Kreatiningehalt des Blutes ist stark erniedrigt (HEDRICH). Die Kreatinausscheidung ist gesteigert (PALMER, KEPLER und BOOTHBY). Nach Jodbehandlung geht sie zurück. Doch ist darin nicht eine spezifische Wirkung des Jods zu sehen, sondern die Folge der Besserung des Allgemeinzustandes (KEPLER und BOOTHBY). Nach KRECH geht die Ausscheidung von Aminostickstoff im Harn etwa mit der Grundumsatzkurve während der präoperativen Jodbehandlung parallel. Wie kompliziert die Verhältnisse aber liegen, geht daraus hervor, daß, anders als zu erwarten wäre, nach Darreichung von Schilddrüsen-tabletten oder nach Thyroxininjektionen Kreatin und Kreatinin vermehrt ausgeschieden wird, ohne daß die Abgabe des Gesamtstickstoffes wesentlich ansteigt (EIMER). Im Tierversuch nimmt bei Schilddrüsenfütterung das Kreatinin der Leber und des Muskels ab (ABELIN und SPICKTIN).

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels sind bei der Basedowschen Krankheit keine Seltenheit und gehen in zwei Richtungen. Einmal werden auch die Kohlehydrate in die allgemeine Steigerung des Stoffumsatzes mit einbezogen. Nicht nur die Eiweißkörper werden, wie oben ausgeführt wurde, in verstärktem Maße verbrannt, sondern nach den Untersuchungen von v. BERGMANN wird die basedowische Stoffwechselstörung immer von dem Material bestritten, welches gerade zur Verfügung steht. Weiterhin werden aber auch Störungen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels häufig beobachtet. Sie äußern sich vorwiegend in einer alimentären Hyperglykämie, besonders nach Traubenzuckerbelastung, mit konsekutiver Glykosurie. Die alimentäre Glykosurie bei der Basedowschen Krankheit ist zuerst von KRAUS und LUDWIG und von CHVOSTEK beschrieben worden. Der Nüchternblutzucker liegt oft an der oberen Grenze der Norm. In einer großen Untersuchungsreihe fanden TROELL, TYRENTUS und OLOVSON bei einem Drittel ihrer Patienten einen sich der Grenze des Pathologischen nähernden oder sicher pathologischen Nüchternwert des Blutzuckers. Die Blutzuckerkurve nach Traubenzuckerbelastung zeigt in der Mehrzahl der Fälle einen ziemlich raschen Anstieg zum Maximalwert, der meistens höher liegt als beim Gesunden, während der Rückgang zum ursprünglichen Wert nur verzögert erfolgt. Die Kurve hat in ihrer Form eine gewisse Ähnlichkeit mit der Kurve des Diabetikers (PENDE, TACHAU, THUNE u. a.). Diese Form der Blutzuckerkurve wird immer nur dann gefunden, wenn die Leber in ihrer glykogenbildenden oder glykogenspeichernden Funktion geschädigt ist (BANG, TRAUGOTT). Eine Glykosurie e saccharo ist häufig (KOCHER). TROELL sah sie in mehr als der Hälfte der von ihm untersuchten Patienten. Hingegen ist eine Glykosurie bei gemischter Kost selten (NAUNYN), während der Blutzucker erheblich höher ansteigt als beim Normalen (TROELL, SAENGER und HERZ). FALTA setzt die alimentäre Glykosurie bei der Basedowschen Krankheit in Analogie zur Glykosurie, welche bei manchen normalen Menschen und auch

im Tierexperiment im Anschluß an eine reichliche Zufuhr von Schilddrüsen-tabletten auftreten soll. Allerdings haben andere Autoren nach Injektion von Schilddrüsenextrakten eine Glykosurie nicht gesehen. Nach Adrenalin steigt der Blutzucker besonders hoch an; in nahezu allen Fällen ist auch eine Adrenalinglykosurie vorhanden (KOCHER). Die Injektion von Phlorrhizin führt bei Hyperthyreoidismus zu einer Steigerung der Zuckerausscheidung. Sie kann das 2—3fache der bei Gesunden auftretenden Glykosurie erreichen. Im Gegensatz zu manchen Angaben in der Literatur habe ich ebenso wie FALTA den Eindruck, daß die Glykosurie des Basedowikers in einer gewissen Beziehung zu der Schwere der Erkrankung steht, daß sie mit der Entwicklung der Erkrankung auftritt und mit ihrer Besserung wieder verschwinden kann.

Eine Kombination von Basedow mit echtem Diabetes mellitus ist selten. SATTLER beziffert sie mit 3%. Unter 40 Fällen, die er aus dem Schrifttum zusammenstellte, hatten 26 ihren Basedow vor dem Einsetzen des Diabetes, bei 8 Patienten entwickelten sich beide Krankheiten fast gleichzeitig und in den restlichen 6 Fällen wurde die Basedowsche Krankheit erst im Verlaufe des Diabetes beobachtet. Hingegen sah FITZ unter 1800 Basedowpatienten der MAYO-Klinik nur 9 Fälle von Zuckerkrankheit. EPPINGER hält das gleichzeitige Vorkommen von Basedow und Diabetes für relativ häufig, und er meint, daß Individuen, die in der Jugend an einem Basedow gelitten haben, im Alter oft an einem echten Diabetes erkranken. Auch hereditäre Verhältnisse scheinen nach EPPINGER eine große Rolle zu spielen in dem Sinne, daß in Familien, in denen sich Diabetes und Fettsucht finden, auch Basedow vorkommt, und umgekehrt. Bei den in der Literatur niedergelegten Fällen handelt es sich sehr häufig um schwere Formen der Zuckerkrankheit, die zum Teil einen letalen Ausgang genommen haben. Im allgemeinen scheint der Verlauf der Zuckerkrankheit unabhängig von dem Zustande der Basedowschen Krankheit zu sein. WILDER sah allerdings eine rapide Verschlechterung des Diabetes beim Einsetzen der Basedowschen Krankheit. Unter den 7 Fällen von Basedow und Zuckerkrankheit, die ich beobachtet habe, hatten 5 einen schweren Diabetes. Da ihre Behandlung in die Insulinzeit fiel, konnten sie alle am Leben erhalten werden. Bei einem dieser Patienten war die Besserung der Zuckerkrankheit bei gleichzeitiger Besserung der Basedowschen Krankheit besonders auffällig, ohne daß hierbei das Insulin zu Hilfe genommen worden wäre.

Die Ansichten über das Zustandekommen der Kohlehydratstoffwechselstörungen beim Morbus Basedow sind strittig. Nach v. NOORDEN bewirkt die Schilddrüse eine Verringerung der Insulinproduktion des Pankreas, nach CHVOSTEK sind die Störungen nur Teilerscheinungen der degenerativen Anlage, die auch bei anderen Blutdrüsenkrankungen vorkommen. FALTA glaubt, daß sie thyreogener Natur sind, da sie mit der Erkrankung auftreten und nach seiner Ausheilung schwinden. In den Untersuchungen von DEPISCH und HASENÖHRL sieht er eine Bestätigung dieser Anschauungen. Denn bei Basedowkranken im Stadium der Gewichtsabnahme fanden sie eine hohe alimentäre Glykosurie mit geringer oder fehlender posthyperglykämischer Hypoglykämie, bei den gleichen Patienten im Besserungsstadium bei steigendem Gewicht aber einen erheblich geringeren Blutzuckeranstieg mit deutlicher postalimentärer Hypoglykämie, was FALTA als Zeichen dafür ansieht, daß jetzt die Bauchspeicheldrüse auf den Zuckerreiz mit verstärkter Insulinsekretion reagiert. Ich selbst möchte, wie auch eine Reihe anderer Autoren (BAUER, THANNHAUSER, GOLDSCHIEDER, UMBER), die alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie als eine Folge der bei der Basedowschen Krankheit bestehenden Tonussteigerung im vegetativen Nervensystem ansehen, wie sie auch bei nicht thyreogener Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems gefunden werden kann und

damit in eine gewisse Parallele zur Adrenalinhyperglykämie und -glykosurie zu setzen ist. Nach Darreichung von 100 g Traubenzucker wird bei einem gesunden Menschen der Insulingehalt des Blutes in quantitativ meßbaren Mengen gesteigert (COBET und NOTHMANN). Nach Injektion von Adrenalin tritt zuerst eine Hemmung der Insulinproduktion oder der Insulinausschüttung aus dem Pankreas auf und erst später eine vermehrte Insulinproduktion (NOTHMANN). Wird ein Patient mit einem schweren Basedow mit Traubenzucker belastet, so ähnelt die Insulinkurve derjenigen des normalen Individuums nach einer Adrenalininjektion. Ich möchte daher annehmen, daß die Tonussteigerung des vegetativen Nervensystems auf dem Umweg über die Nebennieren zu einer Adrenalin-ausschüttung führt, die nun wiederum die glykämische Kurve beeinflusst. Die Tonussteigerung ist unserer Auffassung nach aber bedingt durch vermehrte Thyroxinproduktion, in diesem Sinne also thyreogenen Ursprungs. Unter diesen Gesichtspunkten ist die Auffassung FALTAS, daß die Kohlehydratstoffwechselstörung beim Morbus Basedow thyreogener Natur sei, mit der auch von BAUER geäußerten Ansicht, daß sie mit dem gesteigerten Tonus im vegetativen Nervensystem in Zusammenhang zu bringen ist, zu vereinigen.

Bei der Kombination von Basedow und echtem Diabetes muß jedoch neben der Erkrankung der Schilddrüse auch eine Erkrankung des Inselapparates angenommen werden, eine Vermutung, die übrigens auch in den anatomischen Befunden ihre Bestätigung gefunden hat.

Eine alimentäre Galaktosurie ist von SZEL häufig beobachtet worden. Sie beruht nach R. BAUER auf Resorptionsstörungen und auf Störungen der Leberfunktion. Die Blutzuckerkurve verläuft bei Galaktosebelastung wesentlich steiler als in der Norm (MAGER). Auch alimentäre Lävulosurie kommt bei der Basedowschen Krankheit vor (FALTA). Der Anstieg des Blutzuckers nach Lävulosebelastung ist beim Basedowkranken viel stärker ausgeprägt und länger anhaltend als beim Gesunden. Die Blutzuckerkurve zeigt den gleichen Ablauf, wie er von ISAAC und GRAFE bei Leberkranken beschrieben worden ist. KUGELMANN schließt aus diesen Befunden, wie schon früher POLLITZER, auf eine Funktionsstörung der Leber.

Ebenso wie das Eiweiß und die Kohlehydrate werden auch die Fette in die gesteigerten Oxydationsprozesse des Basedowikers mit einbezogen. Über Fettresorptionsstörungen und über das Auftreten von Fettstühlen ist bereits oben gesprochen worden. Sichere Störungen des intermediären Fettstoffwechsels sind nicht bekannt. Die Cholesterinwerte sind von WELTMANN normal, von JEDLICKA erhöht gefunden worden. BING und HECKSCHER fanden Werte an der unteren Grenze der Norm. Bei schweren Basedowfällen ist der Cholesteringehalt des Blutes deutlich herabgesetzt (LAROCHÉ). Das stimmt mit meinen eigenen Erfahrungen überein. Nach Strumektomie waren die Cholesterinwerte normal oder sogar übernormal, ebenso nach der Jodvorbehandlung (WEBER). Nach Fettverabreichung ist die Steigerung des Blutcholesterins geringer als beim Gesunden.

MAJOR erwähnt das häufige Auftreten von Azidose und Acetonurie. Unter 40 Fällen von COELHO hatten 14 eine mehr oder weniger starke Azidose. Bei kohlehydratfreier Ernährung tritt bei Basedowkranken bereits nach 2 Tagen eine so bedeutende Steigerung der Ketonkörper im Blute auf, wie sie sonst nur bei präkomatösen Diabetikern vorkommt (KUGELMANN). WALINSKI und HERZFELD fanden eine Alkaliverarmung des Blutes. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft verhält sich wie bei der diabetischen Azidose, ist also herabgesetzt (ALTENBURGER und BÖGER).

Über den Mineralstoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit liegen eine Reihe von Daten vor, die uns allerdings noch keinen rechten Einblick in seine



Störungen gewähren. Am wichtigsten ist der Befund von VEIL und STURM, daß bei unbehandeltem Hyperthyreoidismus der Jodspiegel des Blutes in 100% erheblich gesteigert ist. Nach erfolgreicher Behandlung des Basedow wird der Blutjodspiegel normal. Organisch wie anorganisch gebundenes Jod sind an der Erhöhung des Blutjodspiegels beteiligt (s. weiter unten). In weiter zurückliegenden Untersuchungen hat DONATH eine Erhöhung der Jodausscheidung im Harn nicht feststellen können.

Über große Kochsalzausscheidungen beim Morbus Basedow berichten SCHOLZ, LUSTIG und CLEMENS, doch fehlen Bilanzversuche. Eine gegenüber der Norm beschleunigte Kochsalzausscheidung nach subcutaner und oraler Kochsalzzufuhr stellte EPPINGER fest. Es liegen hier die umgekehrten Verhältnisse wie beim Myxödem vor.

Bei 16 Basedowikern fand ich einen normalen Calciumspiegel im Blute, die Werte liegen zwischen 9,5 und 10,8 mg. %, meistens näher an der oberen Grenze. HERZFELD und NEUBURGER sahen etwa gleich oft einen normalen, vermehrten oder verminderten Calciumgehalt des Blutes, WALDORF und TRILLER bestimmten bei stark erhöhtem Grundumsatz eine erhebliche Senkung des Calciumspiegels.

Weitere Störungen des Salzstoffwechsels erstrecken sich auf die in einem engen Zusammenhang stehende Ausscheidung von Calcium und Phosphor. SCHOLZ stellte beim Basedowkranken im Stadium der Gewichtsabnahme und der Stickstoffretention eine Verminderung der Phosphorausscheidung durch den Darm fest. Nach Verabreichung von Schilddrüse setzte eine verminderte Phosphorausscheidung ein, die vorwiegend durch den Darm erfolgte. Im Tierversuche nimmt unter dem Einfluß von Thyreoidin die Phosphorsäure im Harn ab und ist im Kot stark vermehrt. Die abnorme Verteilung der Phosphorausscheidung auf Niere und Darm ist eine Folge der vermehrten Calciumausscheidung durch den Darm (FALTA, BOLAFFIO und TEDESCO). Nach v. NOORDEN und OERI sind die Beobachtungen beim Menschen in der gleichen Weise zu erklären. Die vermehrte Phosphorausscheidung im Darm ist eine Folge der Steigerung der Kalkausscheidung.

In einem von KUMMER beobachteten Fall war während einer 11tägigen Versuchsperiode die Phosphor-, Calcium- und Magnesiumbilanz negativ. KUMMER glaubt, daß nicht nur die Assimilation, sondern auch die Resorption der Mineralsalze der Nahrung gesteigert ist. Die Abmagerung der Basedowkranken ist wenigstens zum Teil auf die Demineralisation zurückzuführen. Die vermehrte Ausscheidung von Salzen scheint mir eine Folge der verstärkten Diurese zu sein, die, wie z. B. auch die Salyrgandiurese, mit einer verstärkten Ausscheidung von Salzen einhergeht.

Aus den Versuchen von EPPINGER kennen wir den engen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Wasserhaushalt. Das Auftreten von Polyurie ist bereits früher erwähnt worden. Es ist die Folge der gesteigerten Oxydationsvorgänge, die zu einer Bereitstellung nicht unerheblicher Wassermengen führen. Bei der Basedowschen Krankheit tritt nach GRAFE ein Wasserverlust ein, der vor allem für die große Gewichtsabnahme der Basedowkranken verantwortlich ist. Die gesteigerte Schweißsekretion führt ebenfalls zu einem erheblichen Wasserverlust, das gleiche gilt für die Durchfälle und das Erbrechen der Basedowiker.

### Körpertemperatur.

Das Verhalten der Körpertemperatur steht in einem engen Zusammenhange mit den eben besprochenen Stoffwechselveränderungen: Die Steigerung der Oxydationsprozesse erklärt die Neigung Basedowkranker zur Hyperthermie.

Subfebrile Temperaturen sind häufig, der Wärmehaushalt ist außerordentlich labil. Bei unbedeutenden Anlässen und leichten Infektionen reagieren Basedowiker viel häufiger mit abnorm hohen Temperaturen als Gesunde. Nach Injektion von Atropin sahen EPPINGER und HESS, nach Chinin sah FRIEDRICH v. MÜLLER Temperatursteigerungen. Im Anschluß an die Strumaoperation werden Hyperthermien besonders häufig angetroffen. Diese Erscheinung wird als Resorptionsfieber gedeutet (KOCHER, LANZ) oder als Folge einer gesteigerten Resorption von Schilddrüsensekret im Zusammenhange mit den Manipulationen bei der Operation. Im Endstadium der Basedowschen Krankheit wurden von FRIEDRICH v. MÜLLER Temperaturanstiege auf 40—41° mit hochgradiger Tachykardie und schweren Delirien beobachtet.

### Bewegungsapparat.

Knochenveränderungen sind bei der Basedowschen Krankheit keine Seltenheit. Sie sind jedoch nicht spezifisch für diese Erkrankung, sondern lediglich Ausdruck einer gemeinsamen konstitutionellen, degenerativen Grundlage, auf welcher sie, wie auch die Krankheit selbst, sich entwickelt haben. Der Knochenbau ist oft überaus zart, die Extremitätenknochen sind lang und zierlich, die Endphalangen der Finger spitz (REVILLIOD). HOLMGREN hat auf ein gesteigertes Längenwachstum bei jugendlichen Basedowkranken hingewiesen. Ein verfrühter Epiphysenschluß, besonders der Handgelenke kann im Röntgenbilde nachweisbar werden. Gelegentlich werden die Knochen außerordentlich weich und biegsam gefunden (REVILLIOD, KÖPPEN), so daß sie Veränderungen wie bei der Osteomalacie bieten können (RECKLINGHAUSEN, HANS CURSCHMANN). Die Fingergelenke sind abnorm beweglich und überstreckbar (REVILLIOD). KOCHER fand eine pathologische Beweglichkeit auch an anderen Gelenken und sah bei gewissen Basedowpatienten einen typischen Gang, der demjenigen bei der Luxatio coxae congenita gleicht. Mehrfach beschrieben wurden Fälle einer chronischen progressiven Arthritis deformans bei der Basedowschen Krankheit, die in den kleinen Gelenken symmetrisch beginnt und allmählich fortschreitet (FALTA, KOCHER, HANS CURSCHMANN, DEUSCH). Aber auch in den Schulter- und Kniegelenken können die ersten Erscheinungen auftreten. Thyreoidektomie soll sie beseitigen (DUNCAN). DEUSCH faßt sie als neurotrophische Störungen im Sinne CHARCOTS auf.

### Endokrine Organe.

Die Schilderung der Veränderungen, die an den Geschlechtsorganen gefunden werden, leitet bereits zur Darstellung der Erscheinungen über, welche an den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion bei der Basedowschen Krankheit zu beobachten sind. Störungen der Keimdrüsenfunktion sind häufig. Ihr Auftreten ist bereits von BASEDOW selbst beschrieben worden. Am häufigsten kommen Menstruationsanomalien vor. Sie fehlen in höchstens einem Drittel der Fälle. Meistens sind die Menses von geringer Stärke, unregelmäßig und selten. Aber auch erheblich verstärkte Menstruationsblutungen von langer Dauer treten auf, nach meiner Erfahrung übrigens häufiger als im allgemeinen in der Literatur angegeben ist. Oft werden gerade solche Individuen von den Menstruationsstörungen betroffen, bei denen bereits vor der Erkrankung gewisse Störungen vorhanden waren. Manchmal sind die Menstruationsstörungen ein Frühsymptom der Erkrankung. Bei längerer Dauer kommt es zu einer Atrophie des Genitalapparates. Beim Manne kann sich eine Atrophie der Hoden und der Prostata einstellen. Libido und Potenz gehen zurück. Die Brustdrüsen werden oft kleiner. Auffallend häufig ist die Entwicklung von Uterusmyomen (FR. MÜLLER). Während der Schwangerschaft, bei der an sich Schilddrüsen-

vergrößerungen mit Erscheinungen von Hyperthyreoidismus keine Seltenheit sind, können sich auch die Symptome eines bereits bestehenden Leidens verschlimmern, jedoch ist das durchaus nicht regelmäßig der Fall. So berichtet z. B. BAUER von einer basedowkranken Frau, die sich während der Schwangerschaft immer am wohlsten gefühlt hat. Auch MUSSEY, PLUMMER und BOOTHBY sahen keinen Einfluß der Basedowschen Krankheit auf die Schwangerschaft. Eine Schwangerschaftsunterbrechung bei der Basedowschen Krankheit kann notwendig werden, ist es jedoch keineswegs immer. Allerdings wird man einer basedowkranken Patientin wohl meistens davon abraten, überhaupt gravid zu werden. Die Lactation hat nach den Angaben KOCHERS sehr häufig einen ungünstigen Einfluß auf die Krankheit.

Bei Erörterung der Fragen, die das Basedowproblem betreffen, ist neben der Schilddrüse in neuerer Zeit kein Organ so oft genannt worden wie die Thymusdrüse. Von der Bedeutung dieses Organes für die Entwicklung und den Verlauf der Basedowschen Krankheit soll im Kapitel über die Pathogenese des Leidens die Rede sein. Hier sei nur so viel festgestellt, daß eine Vergrößerung der Thymusdrüse ein sehr häufiger Befund besonders bei schweren Basedowfällen ist (HAMMAR). Gerade bei Basedowkranken, die ihrem Leiden erlegen sind, wird eine Thymushyperplasie oft beobachtet. Nach dem großen Material von MATTI wurde bei Basedowpatienten, die auf der Höhe ihres Leidens und nicht etwa infolge interkurrenter Erkrankungen starben, in 76,5% eine Thymusvergrößerung gefunden. Andererseits kann aber auch bei sehr schweren Formen der Erkrankung die Hyperplasie fehlen. HAMMAR fand in 18 von 25 Fällen übernormale Parenchymwerte mit stärkerer Vermehrung des Rindengewebes. Die Gesamtmenge der HASSALSchen Körperchen ist übernormal.

Gewisse Symptome, die bei der Basedowschen Krankheit auftreten, sind im Sinne einer Beteiligung der Hypophyse verwertet worden, vor allem die Befunde von HOLMGREN über den Hochwuchs beim Morbus Basedow. Vereinzelt wurde auch eine Kombination von Basedow mit Akromegalie beschrieben. Die Labilität der Temperatur und die häufig zu beobachtende Polyurie sind ebenfalls im Sinne einer Beteiligung der Hypophyse gedeutet worden. Nach E. J. KRAUS ist die Hypophyse verhältnismäßig klein, sie enthält spärlich eosinophile Zellen und reichlich Hauptzellen, sie entbehrt aber jedes spezifischen Befundes. Aus den Ergebnissen der histologischen Untersuchung ist eine funktionelle Veränderung der Hypophyse demnach nicht zu erschließen. Das beschleunigte Knochenwachstum, das von der Schilddrüsenfütterung beim Tier bekannt ist, kann auch bei der Basedowschen Krankheit auf die Überfunktion der Schilddrüse zurückgeführt werden, besonders wenn man bedenkt, daß die Athyrosen die stärksten Hemmungen des Knochenwachstums im Gefolge haben.

Von Veränderungen, die auf eine Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse hinweisen, war bereits bei der Besprechung der Stoffwechselvorgänge die Rede. Über Leberveränderungen bei der Basedowschen Krankheit ist neuerdings öfters berichtet worden. Nach WEGELIN handelt es sich vorwiegend um degenerative Erscheinungen, besonders um Verfettung.

Die bereits beschriebenen Pigmentanomalien sowie die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel weisen auch auf eine Beteiligung der Nebennieren hin. Ebenso ist die gelegentlich beobachtete Myasthenia gravis in Beziehung zu den Nebennieren, aber auch zum Thymus gebracht worden. In einem Fall von Myasthenia gravis mit Basedow sind die myasthenischen Erscheinungen nach Entfernung des Thymus sogar verschwunden (SCHUMACHER und ROTH). Kombinationen von Morbus Basedow mit ADDISONscher Krankheit kommen vor, sind jedoch außerordentlich selten (ÉTIENNE und RICHARD). Die Nebennieren sind bei der Basedowschen Krankheit häufig hypoplastisch, und zwar



ist das Mark wie auch die Rinde davon betroffen. Es scheint ein enger Zusammenhang mit der Thymusdrüse zu bestehen. Denn in Fällen von starker Hypoplasie des Nebennierenmarkes zeigt sich eine Vergrößerung des Thymus. Hingegen fehlt bei verhältnismäßig gut entwickelten Nebennieren die Hyperplasie der Drüse.

Über Veränderungen an den Epithelkörperchen ist nichts bekannt. Basedowsche Krankheit und Tetanie bei den gleichen Individuen sind vereinzelt beschrieben worden, jedoch stehen die beiden Krankheitszustände in keinem kausalen Zusammenhang.

Bereits bei der Darstellung der Symptome der Basedowschen Krankheit sind eine Reihe von Erscheinungen erwähnt worden, von denen nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob sie von den der Basedowschen Krankheit zugrundeliegenden Vorgängen erst ausgelöst werden, oder ob sie nicht selbständig bestehen und sich mit dem Basedow nur kombinieren. Im allgemeinen wird man solche Erscheinungen als Komplikation der Basedowschen Krankheit ansehen, deren Vorkommen außerhalb der Basedowschen Krankheit die Regel bedeutet, die wir auch sonst als selbständige Erscheinung kennen und die sich außer bei der Basedowschen Krankheit auch bei anderen Erkrankungen finden können. Viele von den Komplikationen haben mit der Basedowschen Krankheit nur die konstitutionell degenerative Grundlage gemeinsam. Von den Komplikationen mit Herzfehlern und mit psychischen Erkrankungen ist bereits gesprochen worden. Wohl am häufigsten verknüpft sich der Basedow mit der Hysterie, zuweilen auch mit der Epilepsie (CHARCOT). Choreiforme Bewegungen werden öfters beobachtet. Eine Kombination mit der echten Chorea kommt beim kindlichen Basedow relativ häufig vor. Von anderen Komplikationen seien noch erwähnt die Tabes, die Tetanie, von Blutdrüsenerkrankungen die Akromegalie, der Diabetes mellitus und die ADDISONsche Krankheit (s. S. 28 u. 38). Verhältnismäßig häufig ist die Kombination von Basedowscher Krankheit mit Sklerodermie, für welche von einer Reihe von Autoren gleichfalls eine Schilddrüsenerkrankung angenommen wird. Die Kombination von Basedowscher Krankheit mit Osteomalacie ist bereits erwähnt worden, ebenso wie die von DEUSCH, HANS CURSCHMANN u. a. beschriebene chronische, progressive Arthritis deformans. Das Bestehen einer thyreogenen Nephritis (GRAUPNER) ist durchaus zweifelhaft.

### Pathologische Anatomie.

Im Mittelpunkt der pathologisch-anatomischen Befunde bei der Basedowschen Krankheit stehen die Veränderungen der Schilddrüse. Charakteristisch für die Basedowstruma ist bei makroskopischer Betrachtung des Organs die Kompaktheit des Gewebes, die hellere, blaßgraue oder graugelbliche Farbe der Schnittflächen und die dünnflüssigere Beschaffenheit des von der Schnittfläche der Schilddrüse abstreifbaren Saftes. Die Histologie der Basedowschilddrüse ist zum ersten Male von FRIEDRICH v. MÜLLER im Jahre 1893 dargestellt worden. Er hebt die große Ähnlichkeit der Veränderungen mit dem Bilde der kindlichen Schilddrüse hervor. Die Abweichungen betreffen das Drüsenepithel, die Form der Alveolen, das Kolloid, die Blutgefäße und das bindegewebige Stroma. Die Follikel sind polymorph, unregelmäßig in ihrer Begrenzung und Größe, auffallend klein und häufig schlauchartig ausgezogen, im Gegensatz zu den typischen runden Formen, wie sie für die Follikel der normalen kolloidhaltigen Schilddrüse des Erwachsenen charakteristisch sind. Ursache der Schlauchform ist das Kollabieren der leeren oder fast leeren Alveolen (HOLST). Das Follikel-epithel, welches normalerweise niedrig und kubisch ist, erscheint hochzylindrisch, protoplasmareich. An einzelnen Stellen ragt es in Zellhaufen in das Lumen der

Alveolen hinein oder springt, papilläre Wucherungen, die sogenannten SANDERSONSchen Polster, bildend, weit in das Lumen vor. Die Drüsenschläuche sind oft von massenhaft desquamierten Epithelzellen angefüllt. Das Kolloid ist vermindert und kann sogar ganz verschwinden. Das vorhandene Kolloid ist dünnflüssig und schlecht färbbar. Auffallend häufig sind Einlagerungen von Lymphocyten und Lymphfollikeln zu beobachten (KOCHER). Im Interstitium findet sich hochgradige Hyperämie. Bei älteren Basedowstrumen erkennt man auch eine vermehrte Bildung von fibrösem Bindegewebe, so daß HOLST von einer Cirrhose der Schilddrüse gesprochen hat.

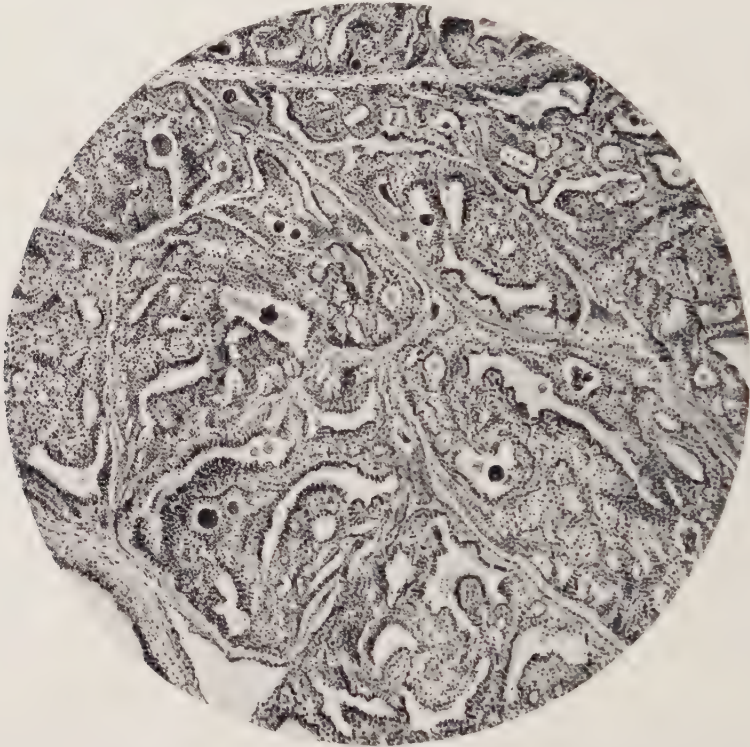


Abb. 10. Struma basedowiana. Polymorphie der Bläschen. Spärliches Kolloid mit einzelnen stark eosinophilen Schollen. (Leitz-Obj. 3, Ok. 1.) (Nach WEGELIN.)

Polymorphie der Bläschen mit Wucherung und Desquamation des Epithels, Verminderung und Verflüssigung des Kolloids, lymphatische Herde im Stroma sind zusammengefaßt die Merkmale der typischen Basedowstruma (WEGELIN). Die histologischen Abweichungen müssen aber nicht die gesamte Schilddrüse erfassen, sondern können auch fleckweise auftreten, vor allem dann, wenn sich die Basedowveränderungen in einer kropfig entarteten Schilddrüse bilden. Auch Kolloidstrumen und adenomatös-nodöse Strumen sind keine Seltenheit. So ist das histologische Bild der Basedowstruma keineswegs einheitlich. Aber immer werden in solchen Schilddrüsen, selbst in denen, die makroskopisch als Kolloidstrumen imponieren, mikroskopisch Inseln gefunden, welche eine epitheliale Hypertrophie zeigen, und die krankhaft veränderte Schilddrüse bildet bei der Basedowschen Krankheit einen konstanten Befund (KOCHER, WEGELIN).

Von den pathologisch-anatomischen Besonderheiten an den übrigen Organen ist die Vergrößerung der Thymusdrüse, von der bereits weiter oben die Rede war,



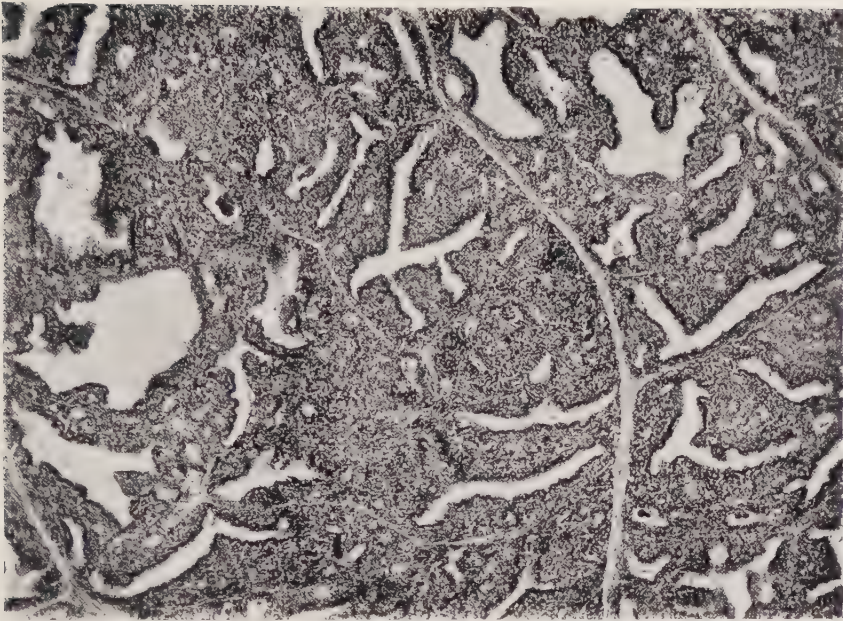


Abb. 11. Struma basedowiana. Einzelne größere, polymorphe Bläschen und sehr zahlreiche kleine Bläschen und solide Zellhaufen. (Vergr. 50fach.) (Nach WEGELIN.)

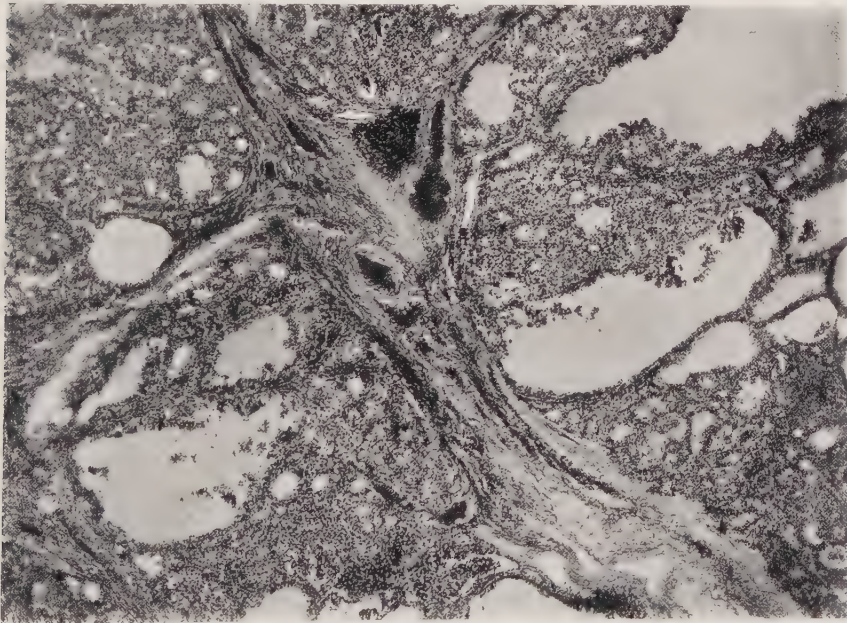


Abb. 12. Struma basedowiana mit einzelnen großen und zahlreichen kleinen Bläschen. Starke Desquamation des Epithels. Lymphocytenhaufen in den interlobulären Septen. (50fache Vergr.) (Nach WEGELIN.)

besonders bemerkenswert. Auch die Veränderungen der Hypophyse sind bereits besprochen worden. Es findet sich weiterhin häufig eine vergrößerte Milz.



eine Schwellung der Cervicaldrüsen und oft auch des übrigen lymphoiden Gewebes. Hervorzuheben ist ferner die Hypoplasie oder Atrophie der Ovarien und die Hypoplasie des Nebennierenmarkes. Alle diese Befunde sind jedoch nicht als konstant zu betrachten.

Sehr häufig sind pathologische Prozesse des Herzmuskels (FAHR, BOYKSEN). LEWIS beschreibt diffuse und herdförmige Fibrose, Bindegewebsvermehrung, perivaskuläre Rundzelleninfiltration und fettige Degeneration im Myokard. Die Schädigungen sind offenbar durch die im Blute kreisenden Toxine verursacht. Die fettige Degeneration des Herzmuskels ist die schwerste Folgeerscheinung der Basedowschen Krankheit, die am häufigsten dem letalen Ausgang zugrunde liegt (A. KOCHER). Auch eine fettige Degeneration der Nierenepithelien kommt oft vor. Schon lange bekannt ist die Verfettung und der Befund des geringen oder fehlenden Glykogengehaltes der Leberzellen (PETTAVEL). WELLER hat in 26 von 48 untersuchten Fällen eine ausgesprochene Hepatitis mikroskopisch festgestellt. Er fand eine lymphocytäre Infiltration in den Interlobulärsepten von verschiedener Stärke und eine geringgradige Gallengangswucherung.

Eine fast konstant auftretende interstitielle Lipomatose der quergestreiften Muskulatur wurde von ASKANAZY beschrieben. SCHÜTZ sah teils einfache, teils degenerative Atrophie mit überwiegender Zerstörung von Muskelfasern und Rundzellenanhäufungen, die aus Plasmazellen bestanden. In der Mehrzahl der Fälle dürfte es sich bei den Muskelveränderungen, die bei der Basedowschen Krankheit vorkommen, um eine einfache Atrophie oder Inaktivitätsatrophie handeln. In einzelnen Fällen liegt die ASKANAZYSche degenerative Atrophie vor, die toxisch bedingt ist.

### Pathogenese.

Die Anschauungen über die Pathogenese der Basedowschen Krankheit haben seit der Beschreibung der Erkrankung durch Basedow mannigfache Wandlungen erfahren. Die vielfachen über ihr Wesen aufgestellten Theorien sind zum großen Teile nur von historischem Interesse. Im Mittelpunkt der Erklärungsversuche stand die Frage nach dem Organ, welches primär bei der Erkrankung geschädigt ist. Seitdem MÖBIUS der Schilddrüse die hervorragende Stellung in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit gegeben hat, fand die thyreogene Theorie der Krankheit eine fast allgemeine Anerkennung. Neben ihr dürften heute nur noch die Theorien ein größeres Interesse für sich beanspruchen, die wir als bulbäre Theorie, als Neurose- oder Sympathicustheorie und als konstitutionelle Theorie bezeichnen können.

Die bulbäre Theorie führt alle Erscheinungen der Erkrankung auf Veränderungen im Hirnstamm zurück. Sie stützt sich vor allem auf die Beobachtungen von FILEHNE und von DOURDOUFI und BIENFAIT. FILEHNE sah in Tierversuchen, die von DOURDOUFI und BIENFAIT wenigstens teilweise bestätigt worden sind, nach Durchschneidung der vorderen Vierhügelgegend einen Exophthalmus, eine Erweiterung der Lidspalte, Tachykardie und Hyperämie der Schilddrüse auftreten. Allerdings wurden die Erscheinungen niemals zusammen an einem Tiere gefunden. Bei der Beobachtung zahlreicher Symptome der Erkrankung könnte man tatsächlich sehr leicht geneigt sein, ihnen einen bulbären Ursprung zuzuweisen, besonders bei der gelegentlich auftretenden Ophthalmoplegie und den bulbären Erscheinungen. FALTA z. B. erkennt auch heute noch den Augensymptomen im Bilde des Basedow eine gewisse Selbständigkeit zu und führt sie auf eine im Zentralnervensystem gelegene Ursache zurück, eine Auffassung, die manches für sich hat. Doch ist beim Menschen der Nachweis pathologischer Abweichungen in der Medulla oblongata nur in ganz vereinzelten Fällen gelungen (MENDEL), und neuerdings hat auch FRIEDRICH v. MÜLLER wieder betont, daß

er selbst weder im Hirnstamm noch im verlängerten Mark und in den Sympathicusganglien jemals histologische Veränderungen gesehen hat. Hingegen muß nach den bereits erwähnten Beobachtungen von RIESE, RISAK, SCHITTENHELM und EISLER angenommen werden, daß das Basedowgift eine besondere Affinität zu gewissen Hirnzentren besitzt. Die toxische Wirkung des Schilddrüsenhormons führt zu lokalen Hirnschädigungen, die ihren klinischen Ausdruck in neurologischen Herdsymptomen finden (SCHITTENHELM und EISLER).

Die Sympathicustheorie verlegt den Sitz der Erkrankung in den Grenzstrang. Ihre ersten Vertreter, KÖBEN und PIORRY, dachten aber zunächst nur rein anatomisch und nahmen an, daß die vergrößerte Schilddrüse auf die Nervenplexus des Sympathicus bzw. auf die abfließenden Kopfvenen drückt und auf diese Weise die bei der Basedowschen Krankheit zu beobachtenden Symptome hervorruft. Erst ARAN hat für die Sympathicustheorie auf Grund der Tierexperimente von CLAUDE BERNARD eine mehr physiologische Erklärung gefunden. Da nach CLAUDE BERNARD eine Reizung des Halssympathicus zur Erweiterung der Lidspalpe und zum Hervortreten des Bulbus aus der Augenhöhle führt, so erschienen mit diesen Untersuchungen die Grundlagen für die Anschauung gegeben, in einer Zustandsänderung des Sympathicus die Ursache der Basedowschen Krankheit zu sehen. Besonders von der französischen Schule wurde die Sympathicustheorie verfochten. Ihr glänzendster Vertreter, CHARCOT, hat die nervösen Symptome der Erkrankung eingehend geschildert und die Auffassung vertreten, daß der Morbus Basedow eine Neurose sei, die sich gleich zahlreichen anderen degenerativen Erkrankungen auf einer angeborenen Schwäche des Organismus entwickelt. In Deutschland waren es zuerst BUSCHAN, EULENBURG und GERHARDT, welche den Morbus Basedow als eine Erkrankung des sympathischen Nervensystems ansahen. Später hat die Theorie gerade unter den Neurologen zahlreiche Anhänger gefunden (ERB, JENDRASSIK). H. OPPENHEIM hält ebenfalls an der Sympathicustheorie der Basedowschen Krankheit fest und sieht in einer Neurose des Sympathicus das primäre Moment, welches erst sekundär die Funktion der Schilddrüse beeinflusst. In neueren Untersuchungen hat B. REINHARD nach experimentellen Grundlagen für die Sympathicustheorie gesucht. Durch chronische und elektrische Reizung des Halssympathicus der einen Seite rief er eine Vergrößerung des entsprechenden Schilddrüsenlappens hervor mit deutlicher Vermehrung des Kolloidgehaltes der Drüsenlappen auf der gereizten Seite. Die Exstirpation des Halssympathicus auf der einen Seite erzeugte eine Verkleinerung der Schilddrüsenlappen auf der betreffenden Seite. Auf Grund dieser Ergebnisse glaubte REINHARD, den Beweis erbracht zu haben, daß der klassische Basedow eine spezifische Erkrankung des vegetativen, insbesondere des sympathischen Nervensystems ist. Die Versuche berechtigen jedoch lediglich zu dem Schluß, daß der Halssympathicus trophische Fasern für die Schilddrüse besitzt und die quantitative Produktion des Kolloidgehalts durch ihn beeinflusst wird. Und auch das ist noch nicht einmal sicher. Denn SCHILF und HEINRICH fanden im Gegensatz zu REINHARD keinen verminderten Kolloidgehalt nach Exstirpation des Sympathicus, und CRAWFORD und HARTHEY sahen nach Entfernung der einen Schilddrüsenhälfte kompensatorische Veränderungen des Schilddrüsenrestes mit Kolloidvermehrung und reichlicherer Vakuolisierung des Kolloids auftreten, auch wenn der Halssympathicus durchschnitten war.

Die Bedeutung konstitutioneller Einflüsse in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit ist, wie oben erwähnt, zuerst von CHARCOT, in neuerer Zeit besonders von CHVOSTEK, BORCHARDT, JULIUS BAUER u. a. betont worden. CHVOSTEK, der Hauptvertreter der konstitutionellen Theorie, betrachtet als das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Erkrankung die in der Anlage

gegebene degenerative Körperkonstitution, die ihren Ausdruck in der abnormen Ansprechbarkeit des Nervensystems und der abnormen Beschaffenheit der Blutdrüsen findet. In diesem Sinne ist der Morbus Basedow eine Konstitutionskrankheit. Die Schilddrüse spielt zwar eine große, aber nicht die alleinige Rolle. Auch die anderen endokrinen Drüsen wirken bei der Entstehung der Krankheit mit, und die Basedowsche Krankheit kann sogar ohne eine spezifische Veränderung der Schilddrüse vorkommen. Die Bedeutung konstitutioneller Einflüsse in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit ist unbestritten und wird bewiesen durch die Häufigkeit anderer konstitutioneller Erkrankungen und degenerativer Erscheinungen des Nervensystems in der Aszendenz der Basedowkranken, die Beobachtung zahlreicher degenerativer Zeichen bei den Basedowkranken selbst, die pathologisch-anatomischen Befunde, die als Erscheinungen einer abnormen Konstitution zu deuten sind, ferner durch die zahlreichen Symptome, die mit der Basedowschen Krankheit vergesellschaftet vorkommen, ohne zu ihnen zu gehören, und die häufig bei anderen Erkrankungen mit degenerativer Anlage gefunden werden. Die ausschließliche Bedeutung jedoch, die CHVOSTEK ihnen zumißt, wird der überragenden Rolle nicht gerecht, welche die Schilddrüse im Erscheinungsbilde der Erkrankung spielt. Außerdem steht die Annahme, daß der Morbus Basedow eine pluriglanduläre Erkrankung ist, weder mit den klinischen Erfahrungen noch auch mit den pathologisch-anatomischen Befunden im Einklang. Denn die schwere degenerative pluriglanduläre Anlage entwickelt in ihrer vollen Ausprägung ein ganz anderes Bild als das der Basedowschen Krankheit (BITTORF), und die Sektionsbefunde zeigen zwar oft Veränderungen an den endokrinen Drüsen auch außerhalb der Schilddrüse. Aber diese Befunde sind weder konstant, noch kommen sie gleichzeitig bei demselben Individuum vor, sind vielmehr erst Folgen der Schilddrüsenschädigung.

Im Jahre 1886 hat MÖBIUS die Schilddrüse in den Mittelpunkt der Pathogenese der Basedowschen Krankheit gestellt und damit die Schilddrüsentheorie der Basedowschen Krankheit geschaffen. Er faßte die Erkrankung als eine Vergiftung des Körpers mit dem vermehrt produzierten Schilddrüsensekret auf, erkannte den Gegensatz zwischen Basedowscher Krankheit und Myxödem und wies auf die Heilung mancher Fälle von Basedowscher Krankheit durch Resektion der Schilddrüse hin. MÖBIUS selbst hat auch schon die Meinung geäußert, daß die verschiedenen Formen der Erkrankung, d. h. der vollentwickelte Morbus Basedow, die sog. *Formes frustes* und die basedowifizierten Kröpfe, eine einheitliche Ursache, nämlich die Überproduktion von Schilddrüsensekret, haben.

Die Theorie von MÖBIUS fand in TH. KOCHER einen besonders warmen Verfechter, und die Anschauung von der vorherrschenden Rolle der Schilddrüse bei der Basedowschen Krankheit verschaffte sich sehr bald eine fast allgemeine Anerkennung (BAUER, CURSCHMANN, FALTA, HOLST, OSWALD, DE QUERVAIN u. a.). Jedoch gingen und gehen auch heute noch die Anschauungen darüber weit auseinander, welcher Art die Funktionsstörung bei der Erkrankung ist. MÖBIUS selbst glaubte an die gesteigerte Sekretion eines qualitativ veränderten Sekrets, später hat vor allem KLOSE diese Auffassung experimentell zu stützen versucht. KOCHER nahm eine bloße Steigerung der Schilddrüsensekretion ohne qualitative Veränderung des Sekrets an. FR. KRAUS und FALTA haben die gleiche Ansicht vertreten.

Erwähnt sei kurz, daß nach einer Hypothese von BLUM die Schilddrüse eine entgiftende Funktion im Körper ausüben soll und daß die Basedowsche Krankheit Folge des Ausfalles dieser Funktion ist. Danach würde die Basedowsche Krankheit auf einer Unterfunktion der Schilddrüse beruhen. Ein näheres



Eingehen auf diese Anschauung erübrigt sich, da sie nicht hinreichend begründet und wohl auch endgültig aufgegeben ist.

Die thyreogene Theorie der Basedowschen Krankheit, die in diesen Seiten vertreten wird, ist mit gewissen Ergänzungen auch heute noch unerschütterter. Zu ihrer Stütze werden folgende Argumente angeführt: Der Gegensatz zwischen dem sicher auf einer Herabsetzung oder einem völligen Versiegen der Schilddrüsentätigkeit beruhenden Myxödem und der Basedowschen Krankheit, die Entwicklung von Basedowerscheinungen nach Verfütterung von Schilddrüse oder Schilddrüsenpräparaten, das Auftreten von Basedowerscheinungen im Verlauf von entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse und bei Kropfrezidiven nach erfolgreicher Kropfresektion, die Besserung oder Heilung der Basedowschen Krankheit durch Schilddrüsenentfernung oder Bestrahlung der Schilddrüse, das regelmäßige Auftreten von histologischen Veränderungen der Schilddrüse bei der Basedowschen Krankheit.

Ein großer Teil der Beweisgründe, welche für die Schilddrüsentheorie angeführt werden, kann gleichzeitig als Argument dafür gelten, daß die Funktionsstörung der Schilddrüse in der vermehrten Produktion eines normalen Sekrets, in einem reinen Hyperthyreoidismus, besteht. Vor allem spricht die Gegensätzlichkeit im Symptomenbild des Morbus Basedow und des Myxödems, wie sie besonders deutlich in der bekannten Übersicht von TH. KOCHER dargestellt wird, in diesem Sinne:

#### Kachexia thyreopriva.

Fehlen oder Atrophie der Glandula thyreoidea.

Langsamer, kleiner, regelmäßiger Puls.

Fehlen jeglicher Blutwallungen mit Kälte der Haut.

Teilnahmsloser, ruhiger Blick ohne Ausdruck und Leben.

Enge Lidspalten.

Verlangsamte Verdauung und Excretion.

Schlechter Appetit, wenig Bedürfnisse.

Verlangsamter Stoffwechsel.

Dicke, undurchsichtige, gefaltete, trockene bis schuppige Haut.

Kurze, dicke, am Ende oft verbreiterte Finger.

Schläfrigkeit und Schlafsucht.

Verlangsamte Empfindung, Apperzeption und Aktion.

Gedankenmangel, Teilnahmslosigkeit und Gefühlslosigkeit.

Ungeschicklichkeit und Schwerfälligkeit.

Steifigkeit der Extremitäten.

Zurückbleiben des Knochenwachstums — kurze und dicke, oft deforme Knochen.

Stetes Kältegefühl.

Verlangsamte schwere Atmung.

Zunahme des Körpergewichtes.

Greisenhaftes Aussehen auch jugendlicher Kranker.

#### Morbus Basedowii.

Schwellung der Schilddrüse — meist diffuser Natur, Hypervascularisation.

Frequenter, oft gespannter, schneller Puls, hie und da unregelmäßiger Puls.

Überaus erregbares Gefäßnervensystem.

Ängstlicher, unsteter, bei Fixation zorniger Blick.

Weite Lidspalten, Exophthalmus.

Abundante Entleerungen, meist abnormer Appetit, vermehrte Bedürfnisse.

Gesteigerter Stoffwechsel.

Dünne, durchscheinende, fein injizierte feuchte Haut.

Lange, schlanke Finger mit spitzer Endphalanx.

Schlaflosigkeit und aufgeregter Schlaf.

Gesteigerte Empfindung, Apperzeption und Aktion.

Gedankenjagd, psychische Erregung bis zur Halluzination, Manie und Melancholie.

Stete Unruhe und Hast.

Zitternde Extremitäten, vermehrte Beweglichkeit der Gelenke.

Schlanker Skelettbau, hie und da weiche und dünne Knochen.

Unerträgliches Hitzegefühl.

Oberflächliche Atmung mit mangelhafter inspiratorischer Ausdehnung des Thorax.

Abnahme des Körpergewichtes.

Jugendliche üppige Körperentwicklung — wenigstens in den Anfangsstadien.

Auch das chemische und physikalisch-chemische Verhalten des Blutes beim Basedow bzw. beim Myxödem zeigt in vieler Beziehung ein gegensätzliches Verhalten.

Von FALTA stammt die folgende Zusammenstellung:

Kachexia thyreopriva.	Morbus Basedow.
Hypoiodämie.	Hyperiodämie.
Gerinnungsbeschleunigung.	Gerinnungsverzögerung.
Gesteigerte Viscosität.	Herabgesetzte Viscosität.
Gesteigerte Refraktion.	Herabgesetzte Refraktion.
Meist erhöhte Refraktionsdifferenz, Serumglobuline im Gelzustand.	Oft herabgesetzte Refraktionsdifferenz, Serumglobuline im Solzustand.
Abnahme der Dispersität.	Zunahme der Dispersität.
Herabgesetzte Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel.	Erhöhte Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel.

Hinzuzufügen wäre noch, daß die Phlorrhizinglykosurie beim Morbus Basedow gesteigert, bei der Kachexia thyreopriva vermindert ist (GROTE, BAUER und KERTT).

Ein weiteres wesentliches Argument, welches für einen reinen Hyperthyreoidismus spricht, ist die Tatsache, daß alle jene Maßnahmen, welche das Schilddrüsenparenchym vermindern, die Operation und Bestrahlung, einen günstigen Einfluß auf die Basedowsche Krankheit ausüben. Umgekehrt wird das Myxödem durch Implantation von Schilddrüsenparenchym oder durch Darreichung von Schilddrüsenparenchym erfolgreich beeinflußt. Durch eine zu weit gehende Operation oder durch zu starke Bestrahlung kann ein Basedow direkt in ein Myxödem übergehen. Schließlich sei als Begründung noch angeführt, daß wir fließende Übergänge von der Norm über die leichtesten Erscheinungen der Basedowschen Krankheit zu den schwersten Formen der Erkrankung kennen, und daß wir in der Tat, durch Zufuhr von Schilddrüsenparenchym ähnliche Bilder zu erzeugen, auch, wie aus der bekannten Beobachtung von NOTTHAFT hervorgeht, bis zu dem ausgeprägten Bilde des Vollbasedow. Daß dieses Experiment nicht immer gelingt, hat seinen Grund darin, daß es im allgemeinen am normalen Organismus gemacht wird, der gegen eine gesteigerte Zufuhr von Schilddrüsenparenchym Gegenregulationen spielen läßt, und nicht an Individuen, die, wie auch im Falle NOTTHAFT, bereits die konstitutionellen Vorbedingungen in sich tragen, und weiterhin, daß kaum jemals ein Versuch mit so heroischen Quantitäten von Schilddrüsenparenchym ausgeführt worden ist. Teilsymptome sind jedoch bei Überdosierung mit Schilddrüsenparenchym sehr häufig.

Allerdings ist es bisher niemals gelungen, im Blute Basedowkranker vermehrte Sekretionsprodukte der Schilddrüse direkt nachzuweisen (KOWITZ). Indirekte Beweise für ihr Vorhandensein gibt es eine ganze Reihe. Aber ihre Beweiskraft ist nicht sehr groß. So verstärkt das Blut die Adrenalinwirkung am LÄWEN-TRENDELENBURG'schen Gefäßpräparat (ASHER, BRÖCKING und TRENDELENBURG, EIGER, BITTORF) und am isolierten Dünndarmstreifen (SHARPEY-SCHAFFER). Es steigert die Empfindlichkeit von Ratten gegenüber Sauerstoffmangel (DE QUERVAIN) und setzt die Giftwirkung des Acetonitril auf Mäuse herab (v. BERGMANN und GOLDNER). Daß VEIL und STURM den Jodspiegel im Blute regelmäßig erhöht gefunden haben, ist von erheblich größerer Bedeutung, weil das Jod ein wichtiger Bestandteil des Schilddrüsenparenchyms ist. Vielleicht wird es über die Bestimmung der einzelnen Jodfraktionen im Blute möglich sein, zu einem exakten Nachweis des Hyperthyreoidismus zu gelangen. Indessen ist nach neuen Untersuchungen von SCHNEIDER der Blutjodgehalt von der Erregung des vegetativen Nervensystems abhängig und kann erheblich gesteigert sein, ohne daß der Grundumsatz erhöht ist (siehe auch weiter unten).

KLOSE, DE QUERVAIN, ZONDEK, JANNEY, GERINI u. a. haben die Auffassung vertreten, daß die Schilddrüse bei der Basedowschen Krankheit ein qualitativ verändertes Sekret produziert. Das wichtigste Argument für diesen Dysthyreoi-

dismus ist die Beobachtung, daß bei demselben Individuum gleichzeitig Symptome von Basedow und Myxödem vorkommen können. Gegen die Anschauung vom reinen Hyperthyreoidismus ist weiterhin eingewendet worden, daß das Auftreten von Basedowsymptomen der Ausbildung der Schilddrüsenvergrößerung manchmal lange Zeit vorausgeht und daß sich im Tierversuch lediglich mit den Extrakten von Basedowkröpfen bei dazu geeigneten Tieren Symptome der Basedowschen Krankheit experimentell erzeugen lassen, während die Extrakte von normalen Schilddrüsen und Kolloidkröpfen keine Wirkung haben (KLOSE).

Der Einwand von dem gleichzeitigen Auftreten von Basedow- und Myxödemsymptomen bei demselben Kranken ist allerdings bedeutsam. Bei der Beurteilung solcher Fälle muß aber berücksichtigt werden, daß es sich meistens um Individuen handelt, bei denen zunächst ein Basedow bestanden hat, der operativ oder durch Röntgenstrahlen behandelt worden ist. Wir wissen, daß häufig trotz weitestgehender Verkleinerung des Schilddrüsenparenchyms der Exophthalmus nicht vollkommen zurückgeht, daß auch der Tremor und die Tachykardie lange Zeit erhalten bleiben, andererseits können sich als Folge der erheblichen Reduktion der Schilddrüsensubstanz bereits Erscheinungen eines Myxödems, wie Hautschwellungen und Gewichtszunahme, ausbilden. Dieses Nebeneinander bedeutet aber nicht ein gleichzeitiges Vorkommen von Basedow und Myxödem, sondern lediglich den allmählichen Übergang der einen Krankheit in die andere. Andererseits können auch Myxödempatienten, die längere Zeit mit Jod oder mit Schilddrüsensubstanz behandelt worden sind, Basedowsymptome zeigen. Krankheitsfälle, bei denen von Anfang an Zeichen beider Leiden aufgetreten sind, gibt es nicht (OSWALD). Nach FALTA dürften bei einem großen Teil der im Schrifttum angegebenen Fälle, bei denen sich nach Schilddrüsenreduktion eine Fettsucht entwickelt hat, Erscheinungen einer echten Lipomatose vorgelegen haben.

Daß Basedowsymptome zeitlich vor der Schilddrüsenvergrößerung auftreten, wird gar nicht selten beobachtet, jedoch ist es natürlich schwer, geringe Schilddrüsenvergrößerungen bereits als solche zu erkennen. Außerdem sagt sogar das Vorhandensein einer normalen Schilddrüse noch nichts darüber aus, ob sie sich nicht bereits in einem hyperthyreotischen Zustande befindet.

Die Ergebnisse tierexperimenteller Forschung, durch Schilddrüsenzufuhr Basedowsymptome hervorzurufen, sind meistens im Sinne eines Dysthyreoidismus verwertet worden, denn es ist bisher immer nur gelungen, einzelne Symptome aber niemals das schwere Bild der Basedowschen Krankheit zu erzeugen. Die größte Schwierigkeit bereitet vor allem der Exophthalmus. KRAUS und FRIEDENTHAL haben ihn ja beim Kaninchen, wenn auch nur in geringem Grade, auslösen können. Je nach der Stellungnahme zu der vorliegenden Frage war die Deutung dieses Versuches verschieden. Entweder geschah sie in dem Sinne, daß es eben nur andeutungsweise gelingt, den Exophthalmus zu erzeugen, oder aber, daß durch intravenöse Injektionen von Thyreoideaextrakt sogar ein Exophthalmus ausgelöst werden kann. Beweisend für einen Dysthyreoidismus ist der Ausfall dieser Versuche nicht. Denn ebenso wie beim Menschen sind auch beim Tier konstitutionelle Vorbedingungen notwendig, damit ein Basedow auftritt. Das demonstrieren besonders die Versuche von KLOSE. Auch KLOSE konnte Basedowerscheinungen lediglich bei Foxterriers hervorrufen, bei Tieren, die durch Inzucht eine besondere Veranlagung hatten. Es ist verständlich, daß es anderen Autoren, wie SCHÖNBORN und GLEY, auch nicht einmal mit den Extrakten von Basedowschilddrüsen gelang, die Basedowsche Krankheit zu erzeugen, sondern daß sie lediglich kardiovaskuläre Störungen und Atemstörungen auslösen konnten, die aber wiederum denjenigen Schädigungen ähnlich



waren, welche sie nach Injektion des Extraktes gewöhnlicher Schilddrüsen auftreten sahen.

Neuerdings hat PLUMMER zur Erklärung gewisser von ihm beobachteter Erscheinungen bei der Basedowschen Krankheit auf den Begriff des Dysthyreoidismus zurückgegriffen. Besonders aus dem verschiedenen Verhalten gegenüber dem Jod sah er sich zu diesem Schlusse veranlaßt. Er unterscheidet das toxische Adenom vom exophthalmic goiter, dem echten Basedow. Beim toxischen Adenom besteht nach PLUMMER ein reiner Hyperthyreoidismus, der echte Basedow hingegen soll auf einem Dysthyreoidismus beruhen. Beim echten Basedow tritt nach Jod eine Besserung auf, beim toxischen Adenom bleibt sie aus, oder der Zustand verschlechtert sich sogar. PLUMMER nimmt nun an, daß beim echten Basedow außer einer übermäßigen Menge von Thyroxin noch ein mangelhaft jodiertes Sekret gebildet wird. Zufuhr von Jod ist nach PLUMMER imstande, den Dysthyreoidismus zu beseitigen. Dadurch setzt zunächst eine Besserung des Zustandes ein, und erst, wenn das Jod noch weiterhin verabreicht wird, beginnt die Erkrankung sich wieder zu verschlimmern. Ganz abgesehen davon, daß nach der Beobachtung zahlreicher Chirurgen sich Joddosen nicht nur bei der Behandlung des echten Basedow als günstig erwiesen haben, ist, wie wir bei der Besprechung der Jodwirkung auf die Basedowstruma sehen werden, die Annahme eines Dysthyreoidismus zur Erklärung der Jodwirkung nicht einmal notwendig. Solange wir nicht die Art der sekretorischen Funktion der Schilddrüse kennen, ist die Ansicht von PLUMMER weder zu widerlegen noch zu beweisen.

Über die chemische Struktur des qualitativ veränderten Sekrets sind bisher nur Vermutungen geäußert worden. Von einigen Autoren wird die Auffassung vertreten, daß es sich um ein in der Schilddrüse zu weit oder zu wenig weit abgebautes toxisches Eiweißmolekül handelt (JANNEY, KLOSE, PLUMMER): BLUM hält es für ein unvollständig neutralisiertes Stoffwechselgift.

Eine andere jodhaltige Substanz als das Thyroxin ist, neben dem Dijodtyrosin, in der Schilddrüse bisher nicht gefunden worden. Vom Gesamtjodgehalt der Schilddrüse ist aber nur 15% als Thyroxin und 7% als Dijodtyrosin zu fassen. Die Möglichkeit der Existenz anderer jodierter Gifte ist damit durchaus gegeben. Nach FELLENBURG finden sich im Blut verschiedene Jodfraktionen. Das Thyroxin ist in der alkoholunlöslichen Fraktion enthalten. Ob auch noch andere jodierte stoffwechselaktive Stoffe in der Schilddrüse vorkommen, ist nicht bekannt.

TROELL hat aus der verschiedenen Färbbarkeit des Kolloids der normalen Schilddrüsen und der toxischen Adenome auf eine Dysfunktion der Basedowschilddrüse geschlossen. Doch kann die veränderte Färbbarkeit des Follikel-inhaltes gewiß nicht als ein genügender Beweis für das Bestehen eines Dysthyreoidismus angesehen werden.

Gegen viele der Argumente mögen sich Einwände erheben lassen. In ihrer Gesamtheit sprechen sie überzeugend für die Auffassung, daß die Basedowsche Krankheit eine Schilddrüsenenerkrankung ist und daß die ihr zugrunde liegende Funktionsstörung in einer Hyperfunktion des Organs besteht. Die Schilddrüse ist das Organ, in welchem die Zustandsänderung am stärksten fixiert ist und zu dauernden anatomisch-chemischen Veränderungen geführt hat (GOLDSCHIEDER).

Die ätiologischen Faktoren, welche die Funktionsstörungen bedingen, greifen entweder in der Schilddrüse direkt an oder wirken auf dem Wege über das vegetative Nervensystem. Die primäre Rolle der Schilddrüse für die Entstehung der Krankheit gilt z. B. für alle jene Fälle, bei welchen sich das Leiden auf dem Boden einer haischen oder tuberkulösen Affektion des Organs oder einer, nach meinen Erfahrungen übrigens seltenen, infektiösen Thyreoiditis oder

bei primären bösartigen oder gutartigen Geschwülsten oder Geschwulstmetastasen in der Schilddrüse entwickelt. Ferner können chemische Reize, die bei drüsigen Organen häufig zu einer Überfunktion führen, die Ursache für einen Hyperthyreoidismus sein. Dabei spielt das Jod die wichtigste Rolle, von dem wir vor allem aus den Untersuchungen von BREITNER wissen, daß es einen primären Angriffspunkt in der Schilddrüse besitzt. Auch hormonale Reize, die von anderen endokrinen Drüsen, z. B. dem Thymus oder der Hypophyse ausgehen und die Schilddrüse zu einer gesteigerten Tätigkeit anregen, haben ihren primären Angriffspunkt in der Schilddrüse selbst. Das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens entfaltet eine Dauerwirkung nur, wenn es körpereigen ist. Künstliche Zufuhr von außen her führt nur zu einem vorübergehenden Anreiz der Schilddrüsenfunktion, da sich sehr rasch eine Gegenhormonbildung einstellt (SCHITTENHELM). Schließlich ist auch dann die Schilddrüse als der primäre Sitz der Störung anzusehen, wenn sich durch eine Störung der Korrelationen der endokrinen Drüsen ein Morbus Basedow entwickelt. In Zeiten gesteigerter Lebensfunktionen, z. B. in der Pubertät und der Gravidität, ist auch die Tätigkeit der Blutdrüsen verstärkt. Die gar nicht seltenen Schilddrüenschwellungen in der Pubertät (FINKELSTEIN) und ihr fast konstantes Auftreten in der Schwangerschaft (SEITZ) weisen auf die Mitbeteiligung der Schilddrüse hin. Ich stelle mir nun vor, daß es zum Hyperthyreoidismus kommt, wenn die Schilddrüse auf den verstärkten Reiz mit einer Sekretion reagiert, die über den nötigen Bedarf des Organismus hinausgeht, oder wenn sie sich nach Beendigung dieser Zeiten eines erhöhten Bedarfs nicht mehr auf ihre ursprüngliche Funktion einstellen kann, wie die übrigen Drüsen es tun. Im Klimakterium fällt durch das natürliche Versiegen der Eierstocktätigkeit ein Organ aus, welches hemmend auf die Schilddrüsenfunktion einwirkt. Eine Hyperplasie und eine Hyperfunktion der Schilddrüse kann die Folge sein. Auch hier ist der primäre Sitz der Störung die Schilddrüse. Denn das Erlöschen der Keimdrüsenfunktion ist ein physiologischer Vorgang, der eben nur dann einen Hyperthyreoidismus im Gefolge hat, wenn die Schilddrüse nicht imstande ist, sich auf die nunmehr geänderten Korrelationen umzustellen. JULIUS BAUER hat für diese Vorgänge den Begriff des dysregulatorischen Hyperthyreoidismus geprägt.

Der Anreiz zur vermehrten Schilddrüsenfunktion kann aber auch vom vegetativen Nervensystem ausgehen, unter dessen Einfluß die Schilddrüse in stärkstem Maße steht (OSSOKIN, ASHER und FLACK, BREITNER). Nach den Untersuchungen von SUNDER-PLASSMANN sowie von OSTWALD und JOSSELIN DE JONG wird das Schilddrüsengewebe von sympathischen Nervenfasern durchdrungen, die ohne Zwischenschaltung direkt an den sekretorischen Zellen endigen. Seelische Erschütterungen vermögen auf dem Wege über das Nervensystem zu einem außerordentlichen Funktionsreiz der Schilddrüse und damit zu einem Hyperthyreoidismus zu führen. Ein einmaliges schweres psychisches Trauma, ein großer plötzlicher Schreck ist imstande, in kürzester Zeit einen Vollbasedow auszulösen (GEYER). Die psychische Ursache dieses „Schreckbasedow“ ist eindeutig. SUNDER-PLASSMANN will sogar beim Vollbasedow schwere Veränderungen des sympathischen Nervenreticulums gefunden haben. Häufiger sind es jedoch lang dauernde seelische Belastungen, Kummer, Enttäuschungen, Angst, die auf dem Wege über das Nervensystem auf die Schilddrüse einwirken (RAHM, LIEK). BAUER hat hier von einem nervösen Hyperthyreoidismus gesprochen und so den Weg gewiesen, um das alte Problem, ob der Basedow eine Neurose oder eine Schilddrüsenerkrankung ist, zu klären. In denjenigen Fällen von Basedowscher Krankheit, die auf dem Wege über das vegetative Nervensystem ausgelöst werden, besteht eine nervöse Erkrankung der Schilddrüse, eine Schilddrüsenneurose. In diesem Sinne sind die Fälle von Vollbasedow zu deuten, für die

SAUERBRUCH eine zentrale Genese im Sinne einer Sympathicusneurose annimmt. In der Kausalreihe derjenigen Faktoren, die einen Morbus Basedow auslösen, wird auch das Zentralnervensystem das Anfangsglied bilden können. Aber die Auslösung der Erkrankung selbst führt über eine krankhaft gesteigerte Funktion der Schilddrüse. Bei voll entwickelter Erkrankung wird es meistens allerdings nicht mehr möglich sein, den primären Sitz der Störung zu bestimmen. Eine ähnliche Anschauung vertritt OSWALD, der in der Schilddrüse einen in das vegetative Nervensystem eingeschalteten Multiplikator sieht, dessen vermehrte Leistung für den Ausbruch der Erkrankung wesentlich und unerlässlich ist.

Aber nur selten führt eine lokale Veränderung der Schilddrüse zum Basedow, nur bei wenigen Menschen löst der Jodgebrauch einen Hyperthyreoidismus aus, und nur in bestimmten Fällen ruft eine seelische Erschütterung einen Schreck-basedow hervor. Vielmehr ist eine besondere Beschaffenheit des Organismus, ist eine besondere konstitutionelle Disposition notwendig, damit sich das Bild der Basedowschen Krankheit entwickelt. CHVOSTEK hat, wie bereits früher erwähnt, ihre Merkmale unter dem Begriff einer degenerativen Konstitution zusammengefaßt. Eine wesentliche Bedeutung kommt im Rahmen des Status degenerativus der konstitutionellen Minderwertigkeit der Schilddrüse selbst zu. Sie, verbunden mit einer neuropathischen Veranlagung, ist die konstitutionelle Grundlage, auf welcher sich der Morbus Basedow ausbilden kann (J. BAUER). K. H. BAUER unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Basedowkonstitution. Die primäre Basedowkonstitution ist der Ausdruck für alle die Entstehung des Leidens begünstigenden Faktoren. Die sekundäre Basedowkonstitution ist lediglich der Ausdruck für die durch die Krankheit selbst hervorgerufenen Änderungen an Körperbau, Habitus, Temperament usw. Die sekundäre Basedowkonstitution ist identisch mit der hyperthyreoiden Konstitution von JULIUS BAUER. Individuen mit dieser Konstitution sind an ihrem Langwuchs, an dem grazilen Bau, der nervösen Reizbarkeit, den feuchten Händen und der Neigung zu Schweißen, Durchfällen und beschleunigter Herztätigkeit zu erkennen.

Die konstitutionelle Belastung der Schilddrüse zeigt sich darin, daß auch in der Familie Schilddrüsenerkrankungen auftreten. Basedowsche Krankheit in der Ascendenz ist häufig (ÖSTERREICHER, BERGER). Vererbt wird nicht die Krankheit sondern die Disposition (SATTLER und BORCHARDT). Auch Basedow und Myxödem in der gleichen Familie sind keine Seltenheit. H. ZONDEK sah bei dem Vater eines Basedowkranken ein Myxödem, bei der Schwester des Vaters ebenfalls eine Basedowsche Krankheit. Andere Autoren (OPPENHEIM) berichten über ähnliche Beobachtungen. Ich selbst beobachtete eine basedowkranke Mutter mit zwei basedowkranken Töchtern. Nach LENZ ist die Basedowsche Krankheit dominant geschlechtsbegrenzt. Die Vererbung erfolgt meistens durch die Mutter (HARVIER). Frauen werden soviel häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer, weil nach WEINBERG die stets monozygoten Männer bei minderwertiger Konstitution in stärkerem Maße bereits vor Entwicklung der Krankheit ausgemerzt werden. Zu der konstitutionellen Minderwertigkeit der Schilddrüse kommt die neuropathische Veranlagung, auf die früher schon von CHVOSTEK, MENDEL und CHARCOT und in letzter Zeit besonders von OSWALD hingewiesen worden ist. OSWALD sieht in einer abnormen Labilität und Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems verbunden mit einer Herabsetzung der Reizschwelle für das Schilddrüsensekret den wesentlichen Faktor. Krankheitsbilder konstitutionell-neuropathischer Genese wie Neurasthenie, Hysterie und degenerative Psychosen werden in der Familie von Basedowkranken oft angetroffen und finden sich auch, wie wir bereits in der Symptomatologie der Basedowschen Krankheit dargestellt haben, häufig mit der Erkrankung selbst verbunden. Ist die konstitutionelle Veranlagung vorhanden, so können bereits



gewöhnliche Lebensvorgänge und normale Erlebnisse zum Ausbruch der Erkrankung führen.

H. ZONDEK hat neuerdings der thyreogenen Theorie der Basedowschen Krankheit eine peripherische Theorie zur Seite gestellt, die er mit seinen Mitarbeitern (BANSI, GROSSCURTH, REITER, WISLICKI u. a.) durch zahlreiche Untersuchungen zu belegen versucht hat. Er weist auf die Möglichkeit hin, daß die Basedowsche Krankheit sich auch als Folge von Störungen des normalen physiko-chemischen Zusammenspiels von Schilddrüsenhormon und Zelle des Erfolgsorgans entwickeln kann, vielleicht im Sinne einer jüngst von F. KRAUS gegebenen Deutung der Thyreotoxikose als dem Unvermögen der Gewebe zur Energieproduktion durch Spaltung und dem daraus resultierenden Versuch, durch Steigerung der oxydativen Vorgänge, die wiederum eine Mehrausscheidung des die oxydativen Vorgänge steigernden Schilddrüsenhormons notwendig machen, einen Ausgleich zu erzielen. Die Hyperfunktion der Schilddrüse und ihre histologische Veränderung erscheinen demnach als ein kompensatorischer Vorgang und sekundärer Natur. Was ZONDEK als Ursache der Funktionsstörung ansieht, ist als ihre Folge aufzufassen. Denn die Hormone entfalten ihre Wirkung nicht an den Orten, wo sie gebildet werden, sondern an den Erfolgsorganen, an denen die Vorbedingungen für ihre Wirksamkeit gegeben sind. Die Tatsache, daß beim Diabetes mellitus der Zuckerverbrauch in der Muskulatur gestört ist und durch das Insulin in normale Bahnen gelenkt wird, zeigt den peripheren Wirkungsmechanismus des Insulins, läßt aber niemals den Schluß zu, daß das *Primum movens* bei der Zuckerkrankheit die periphere Stoffwechselstörung ist. Wohl aber zeigen die einzelnen Organe oder Organsysteme gegenüber dem Basedowgift verschiedene Empfindlichkeiten. So ist es zu erklären, daß im Bilde der Basedowschen Krankheit in dem einen Falle die Störungen des Kreislaufs, in einem anderen Falle Erscheinungen von seiten des Magen- und Darmkanals im Vordergrunde stehen (BAUER).

Über die Rolle, welche Erkrankungen bzw. Funktionsstörungen innersekretorischer Drüsen außer der Schilddrüse in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit spielen, bestehen auch heute noch auseinandergehende Ansichten. Die Auffassung der Erkrankung als einer pluriglandulären Störung (CHVOSTEK, ZONDEK) ist bereits abgelehnt worden. Es hat auch eine Zeit gegeben, wo man von einem ovariogenen und hypophyseogenen Basedow gesprochen hat. Das Auftreten von Basedowsymptomen in der Pubertät, in der Gravidität und im Klimakterium (Thyreoidismus climactericus) weisen auf enge Beziehungen zwischen Ovar und Schilddrüse hin, das gesteigerte Längenwachstum jugendlicher Basedowiker spricht für den Zusammenhang zwischen Hypophyse und Schilddrüse, die Pigmentanomalien für den Konnex zwischen Nebennieren und Schilddrüse. Auch anatomische Veränderungen an anderen endokrinen Drüsen können gefunden werden. Jedoch sind diese Abweichungen weder konstant noch auch spezifisch. Sie sind zum Teil Zeichen der degenerativen Konstitution, zum Teil erst Folgen der primären Schilddrüsenkrankung. Funktionsstörungen anderer Drüsen kommen daher allenfalls als auslösende Faktoren für die Basedowsche Krankheit bei einer primär geschädigten Schilddrüse in Frage.

Eine besondere Besprechung verlangen noch die Beziehungen des Thymus zur Basedowschen Krankheit. An ihm bestehen die bedeutsamsten und konstantesten Veränderungen. Der Befund einer Thymushyperplasie bei zahlreichen Fällen von Vollbasedow ist bereits erwähnt worden. Im Stadium der floriden Erkrankung ist eine große Thymusdrüse fast regelmäßig vorhanden (MELCHIOR). Doch ist die Auffassung über ihre Bedeutung nicht einheitlich. Nach Meinung der meisten Autoren ist sie als sekundär aufzufassen (TH. KOCHER, A. KOCHER, RÖSSLE, GEBELE, BITTORF, MELCHIOR). KLOSE hingegen nimmt an,

daß Schilddrüse und Thymus in Wechselwirkung zueinander stehen. ASCHOFF glaubt, daß Schilddrüsen- und Thymusvergrößerung gleichzeitig infolge pathologischer Reizsteigerung des Sympathicus sich entwickeln. Der Status thymicolymphaticus ist nach seiner Ansicht ebenso charakteristisch für die Basedowsche Krankheit wie die Schilddrüsenanschwellung. Das häufige Vorkommen der Thymusvergrößerung und der besondere Verlauf, den Fälle von Basedow mit Thymusvergrößerung oft nehmen, insbesondere die Tatsache, daß bei Basedowkranken, die im Anschluß an einen operativen Eingriff sterben, oft eine Hyperplasie des Thymus gefunden wird, hat die Grundlage für die Annahme eines thymogenen Basedow gegeben. HART hat zuerst die Ansicht vertreten, daß die Entstehung der Basedowschen Krankheit einer Funktionsstörung des Thymus ihr Dasein verdankt. Er stellt sich vor, daß der Organismus die schädliche Wirkung der Thymusvergrößerung durch Hypertrophie der Schilddrüse zu paralysieren versuche und daß die Funktionssteigerung der Schilddrüse dann sekundär zur Basedowschen Krankheit führe. Allerdings hat HART auch späterhin nur für gewisse Fälle die Thymusgenese der Basedowschen Krankheit vertreten. Eine Reihe von Autoren wie MATTI, BIRCHER, KLOSE, HABERER haben sich der Ansicht von HART angeschlossen und ihre Auffassung damit begründet, daß in einigen allerdings seltenen Fällen von Basedowscher Krankheit die Untersuchung der Schilddrüse keine pathologischen Veränderungen erkennen läßt, während das Parenchym des Thymus erheblich vergrößert ist, daß eine ausgiebige Reduktion des Schilddrüsenparenchyms die toxischen Erscheinungen der Basedowschen Krankheit nicht wesentlich besserte (SUDECK, ZONDEK), während die Erkrankung selbst erst nach einer Resektion der Thymusdrüse ausheilte (v. HABERER) und daß nach Untersuchungen von BIRCHER die Implantation von Thymusdrüsen, die von Menschen stammten, welche bei der Operation an einem Thymustode zugrunde gegangen waren, in die Bauchhöhle von Hunden das Symptomenbild der Basedowschen Krankheit erzeugte. WEGELIN lehnt den Begriff des thymogenen Basedow ab und empfiehlt in jenen seltenen Fällen von Dysthyrismus zu sprechen. ZONDEK sieht auf Grund von früher von WIESEL geäußerten Gedanken, daß vom Thymus vagotonisierende Einflüsse ausgehen, in dieser Drüse einen Antagonisten der Schilddrüse, deren Hyperplasie ein Ausdruck für das Bestreben des Organismus ist, den gesteigerten Sympathicustonus durch einen entsprechenden Zustand des Vagus zu kompensieren, um auf diese Weise den Gleichgewichtszustand im vegetativen Nervensystem wieder herzustellen. Von der Mehrzahl der Autoren wird, wie eben erwähnt, jedoch heute die Ansicht vertreten, daß die Thymushyperplasie ebenso wie der Status lymphaticus sich erst sekundär als Dämpfer für die Überfunktion der Schilddrüse entwickelt. Versuche von SCHNEIDER und NITSCHKE, die gefunden haben, daß Injektionen von Thymusextrakten beim Menschen Senkungen des Grundumsatzes herbeiführen, können in diesem Sinne gedeutet werden. Eine endgültige Lösung der Thymusfrage scheint mir noch nicht erreicht zu sein. Sie bleibt vielmehr eines der Rätsel, welches die Basedowsche Krankheit uns auch heute noch aufgibt.

Zusammenfassend kommen wir zu folgender Vorstellung von der Pathogenese der Basedowschen Krankheit:

Die Basedowsche Krankheit ist eine Erkrankung der Schilddrüse. Sie entwickelt sich auf dem Boden einer abnormen Konstitution und tritt in einer Hyperfunktion des Organes in Erscheinung. Die Reize, welche die Funktionsstörung auslösen, greifen entweder in der Schilddrüse selbst an oder auf dem Wege über das vegetative Nervensystem.

Die ersten erfolgreichen Bemühungen, die Natur des Schilddrüsensekrets zu ergründen, sind von BAUMANN gemacht worden. Im Jahre 1895 stellte

er fest, daß die Schilddrüse Jod in fester Bindung enthält. Das von ihm aus der Schilddrüse hergestellte Jodothyryn ist aber ein künstliches Spaltprodukt der jodhaltigen Schilddrüsenproteine und nicht das unveränderte Hormon (FÜRTH). Von späteren Versuchen, das wirksame Sekret der Schilddrüse zu isolieren, sind vor allem noch die Arbeiten von OSWALD zu erwähnen. Das Jodthyreoglobulin von OSWALD entspricht in seiner Wirksamkeit weitgehend derjenigen der Schilddrüsensubstanz (MAGNUS-LEVY, OSWALD). Doch wurde dieser hochmolekulare Eiweißkörper aus sehr vielen Gründen nicht als das wirksame Prinzip der Schilddrüse angesehen (KLINGER und HERZFELD). Erst Ende 1914 stellte KENDALL das Inkret der Schilddrüse in reiner Form dar. Er sah im Tryptophan die Muttersubstanz des Hormons. KENDALL und OSTERTAG bestimmten die von ihnen dargestellte krystallinische Substanz als Trijod-2-oxy-Tetrahydroindol-3-propionsäure. Deshalb nannten sie den Stoff Thyroxindol oder abgekürzt Thyroxin. Die von KENDALL aufgestellte Formel für das Thyroxin erwies sich jedoch als irrig. HARINGTON zeigte, daß das Thyroxin ein p-oxy-Dijodphenyläther des Dijodtyrosins ist und folgende Formel hat:



Zusammen mit BARGER gelang es HARINGTON auch, das Thyroxin synthetisch darzustellen. Aber mit der Isolierung des Thyroxins sind nur 15% des in der Schilddrüse vorhandenen Jods erfaßt. Als einen zweiten neben dem Thyroxin vorkommenden jodhaltigen Körper der Schilddrüse stellten HARINGTON und RANDALL das Dijodtyrosin fest, und zwar in einem Anteil von 7%. Im ganzen sind also 22% des in der Schilddrüse enthaltenen Jods bestimmt, 78% harren noch ihrer chemischen Aufklärung.

Die Schilddrüsensekretion steht unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems. Nach BREITNER fördert der Sympathicus die Sekretbildung und Sekretabfuhr, während der Vagus einen hemmenden Einfluß besitzt. Unter normalen Bedingungen produziert die Schilddrüse ihr Sekret im Überfluß und deponiert es in einer Form, die für den Organismus nicht unmittelbar verwendungsfähig ist, eben als Kolloid. Das Kolloid kann als nicht vollkommen jodiertes Inkret gelten, welches je nach dem Bedarf des Körpers aktiviert und dann als fertiges Inkret ausgeschwemmt wird. Beschränkung der Abfuhr führt zu Kolloidanschoppung und Jodretention. Es entwickelt sich ein Speicherkropf. Vermehrte Abfuhr als Folge gesteigerten Bedürfnisses oder verstärkten sekretorischen Reizes führt zur Ausscheidung des jodierten Speichersekretes und zur Überschwemmung des Organismus mit vollwertigem Sekret, führt zum Hyperthyreoidismus. Aus der Verflüssigung des Kolloids in Basedowstrumen kann mit Wahrscheinlichkeit der Schluß gezogen werden, daß das früher sezernierte und aufgespeicherte Kolloid resorbiert wird und in den Blutkreislauf übergeht. Die sezernierende Fläche wird durch die Neubildung von Drüsenepithelien, von Papillen und Polsterung bedeutend vergrößert. RAUTMANN nimmt sowohl eine gesteigerte Sekretion wie eine darüber hinaus verstärkte Resorption an. BREITNER sieht in der gesteigerten Abfuhr und der vermehrten Produktion oder in der vermehrten Produktion allein das Charakteristicum der Basedowschilddrüse und spricht daher von einer hypertrophisch-hyperrhoischen Struma.



Das Thyroxin ist bei der im Blute herrschenden Wasserstoffionenkonzentration überhaupt nicht löslich. Es verläßt die Schilddrüse in eiweißartiger Bindung (ABELIN), nach HARINGTON als Polypeptid.

Wir besitzen noch keine Methode, das Schilddrüsenhormon im kreisenden Blute zu bestimmen, um auf diese Weise den wechselnden Hormongehalt des Blutes zu verfolgen. Deshalb hat sich die Forschung vorwiegend damit befaßt, den Jodgehalt des Blutes und der Schilddrüse als einen der wesentlichsten und quantitativ zu erfassenden Bestandteile des Thyroxinmoleküls festzustellen. Doch sei ausdrücklich betont, daß die Wirksamkeit des Thyroxins nicht ausschließlich auf seinem Jodgehalt beruht, sondern auf der besonderen Bindung des Jods und auf der Struktur des Gesamtmoleküls, was z. B. daraus hervorgeht, daß acetyliertes Thyroxin wirkungslos ist (KENDALL).

Der Blutjodspiegel beim Menschen mit normal funktionierender Schilddrüse beträgt nach VEIL und STURM 12,8  $\gamma$ -% im Spätsommer, 8,3  $\gamma$ -% im Winter, nach HOLST 8—16,0  $\gamma$ -%, nach ROBERT und JANSEN 10—16,2  $\gamma$ -%, nach HENSCHEN 17,3  $\gamma$ -%, nach SCHITTENHELM und EISLER 9—12  $\gamma$ -% im Sommer und 7—9  $\gamma$ -% im Winter. TRENDLENBURG-KRAYER geben auf Grund der zahlreichen vorliegenden Analysen den Blutjodspiegel bei 10 15 20  $\gamma$ -% an. Bei Basedowkranken ist der Blutjodspiegel beträchtlich erhöht, und zwar fand HOLST Werte von 43 —276  $\gamma$ -%, HENSCHEN solche zwischen 24 und 108  $\gamma$ -%, nach SCHITTENHELM und EISLER schwankt er von 15—90  $\gamma$ -%. In der Cerebrospinalflüssigkeit bestimmte HIRSCH den Jodspiegel mit 22—25,7  $\gamma$ -%, gegenüber 10  $\gamma$ -% beim gesunden Menschen. Der vermehrte Jodgehalt der Hypophyse, des Zwischenhirns und der Medulla oblongata gegenüber der Jodarmut der Hirnrinde, des Kleinhirns und des Rückenmarkes ist bereits erwähnt worden.

Nach den Untersuchungen von VEIL und STURM, sowie von HOLST, LUNDE, CLOSS und PEDERSEN kann man im Blute eine alkohollösliche Jodfraktion von einer alkoholunlöslichen trennen. Bei der Basedowschen Krankheit ist die alkoholunlösliche, organische Eiweißjodkomponente im Blute besonders erhöht. Nach peroraler Zufuhr von anorganischem Jod kommt es zu einem starken Anstieg des Gesamtjodgehaltes im Blute. Diese Steigerung ist aber lediglich durch die Erhöhung der alkohollöslichen Fraktion bedingt, während die alkoholunlösliche Fraktion, d. h. die Fraktion, die in der Hauptsache dem organischen Jod entspricht, ohne jedoch mit ihr identisch zu sein, herabgesetzt ist. Der Senkung der alkoholunlöslichen Fraktion nach Jodgaben verläuft die Grundumsatzsenkung und die Besserung der klinischen Symptome parallel (HOLST). Die Erhöhung des organischen Blutjodspiegels und seine Normalisierung nach Zufuhr von anorganischem Jod führten HOLST zu der Annahme, daß der organisch gebundene Jodanteil zwar nicht dem aktiven Prinzip der Schilddrüse gleichzusetzen sei, wohl aber, daß die alkoholunlösliche Fraktion des Blutjodspiegels einen bedeutenden Anteil des im Blute kreisenden Schilddrüsensekrets enthalten muß. Die großen Mengen des verabreichten anorganischen Jods verdrängen das organische Jod aus dem Blute und führen zu seiner Speicherung in der Schilddrüse. Gegen diese Vorstellungen spricht jedoch bereits der Befund von SCHNEIDER und WIDMANN, daß bei vegetativ Stigmatisierten (BERGMANN) ein erhöhter organischer Blutjodspiegel nachzuweisen ist, ohne daß sie eine Grundumsatzsteigerung zeigen. Ebenso fanden SCHITTENHELM und EISLER, daß zwischen Grundumsatz und Blutjodwert keine direkten Beziehungen bestehen, auch nicht zwischen Höhe des Jodspiegels und klinischer Erscheinungsform bzw. Schwere der Erkrankung. Weiter spricht gegen die Auffassung von HOLST, daß auch mit der Zufuhr von organisch gebundenem Jod in Form des Dijodtyrosin günstige Einwirkungen auf das klinische Bild des Basedow zu erzielen sind (MORAWITZ, KOMMERELL, ABELIN, eigene Beobachtungen).

Der Jodgehalt der normalen Schilddrüse liegt zwischen 12 und 100  $\gamma$ -%. In kolloidarmen Basedowstrumen findet sich absolut und relativ wenig Jod (A. KOCHER, HOLST). HOLST fand in Basedowkröpfen durchschnittlich den zehnten Teil des Jodgehaltes normaler Schilddrüsen — 4,14—8,8  $\gamma$ -% —, aber nur dann, wenn die typischen histologischen Veränderungen diffus über die Schilddrüse verteilt bestanden. Bei basedowifizierten Knotenstrumen liegen die Jodwerte viel höher (A. KOCHER). Hier fand HOLST Zahlen von 20—122  $\gamma$ -% und A. KOCHER bei Jodbasedow den mittleren Jodgehalt von 47  $\gamma$ -%. LUNDE stellte beim jodbehandelten sekundär toxischen Kropf einen Wert von 50,7  $\gamma$ -% fest.

Medikation von anorganischem Jod, z. B. in Form der LUGOLschen Lösung bei der präoperativen Behandlung des Basedow, führt bei der kolloid- und jodarmen Struma basedowiana, was MARINE und LENHART schon 1910 festgestellt hatten, zu einem starken Anstieg des Jodgehaltes und zu einer Kolloidanschoppung, bei der Struma basedowificata mit relativ hohem Jodgehalt zu einer unbedeutenden Vermehrung des Jodgehaltes. Die toxische Struma, eine Form der Basedowschilddrüse, bei welcher nach MERKE kaum eine Andeutung von Basedowifikation zu erkennen und der Kolloidgehalt nicht erniedrigt ist, zeigt überhaupt keinen Jodeffekt, sie ist jodresistent. Die gleiche Beeinflussung ist im klinischen Bilde zu beobachten: Mit abnehmender Basedowifikation und zunehmendem Jod- und Kolloidgehalt der Schilddrüse nimmt die remittierende Wirkung des Jods ab (MERKE). Nach BREITNER ist das Jod Reizkörper und Sedativ zugleich. Denn beim Speicherkropf kann es das Kolloid mobilisieren und zu einem Hyperthyreoidismus mit den Erscheinungen eines Vollbasedow führen. Bei einer Schilddrüse jedoch, die zuviel Thyroxin produziert und abschwemmt, schließt es die Poren und verursacht eine Kolloidanschoppung. Ist sie beendet, so wirkt es wieder wie beim Speicherkropf mobilisierend und daher verschlimmernd auf die Erkrankung. Immer ist der Effekt entgegengesetzt der augenblicklichen „physiologischen Richtung“ der Schilddrüse.

Aus der Tatsache, daß bei der Basedowschen Krankheit der Jodgehalt des Blutes erheblich gesteigert ist, dürfen wir schließen, daß das Schilddrüsensekret in vermehrter Menge in das Blut gelangt. Wir haben aber keinen Anhaltspunkt dafür, daß es sich hierbei um ein krankhaft verändertes Sekret handelt (MORAWITZ).

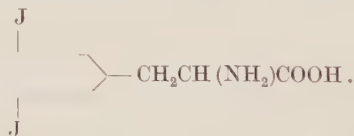
Über die Art und Weise, wie das Thyroxin seine Wirkung entfaltet und wie sich die Hyperfunktion an den Erfolgsorganen auswirkt, besitzen wir zur Zeit so gut wie keine Anhaltspunkte. Nach ASHER ist das Schilddrüsenhormon der Aktivator des ganzen autonomen Nervensystems. Das Hormon allein ist nicht imstande, auf die Erfolgsorgane zu wirken, sondern es steigert die Erregbarkeit der Organe für die Reize vegetativer Nerven, besonders des Adrenalins. Untersuchungen von RICHARDSON und KAKEHLI haben gezeigt, daß Schilddrüsenpräparate keine unmittelbare Wirkung auf das Herz haben und nur mittelbar durch Verstärkung der Adrenalinwirkung die Herznerven beeinflussen. Die experimentellen Tatsachen lassen sich sowohl im Sinne einer gesteigerten Sympathicus — wie auch einer gesteigerten Vaguserregbarkeit verwerten. Die Symptomatologie der Basedowschen Krankheit weist ja auch eine Fülle vegetativ-nervöser Erscheinungen als Folge einer gesteigerten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems auf. Dabei sind die Zeichen einer gesteigerten Vaguserregbarkeit viel seltener. Meistens beherrscht die sympathische Aktivierung das Bild.

Der Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons ist an diejenige Stelle des Nervensystems zu verlegen, die physiologisch noch zum Nerven, anatomisch aber bereits zur Muskelzelle gehört. Für sie hat LANGLEY die Bezeichnung

rezeptive Substanz oder myoneurale Junction geprägt. ASHER nennt sie neuroplasmatische Zwischensubstanz.

Andere Autoren glauben, daß das Schilddrüsenhormon unmittelbar an der Zelle selbst angreift. Auf diese Weise lassen sich die gesteigerten Stoffwechselvorgänge am besten erklären. Nach PLUMMER hat das Thyroxin katalytische Wirkungen, welche die Energietransformationen beschleunigen. Allerdings wird man dem Thyroxin kaum die Rolle eines Katalysators zuweisen können, da es ständig, wenn auch nur in kleinsten Mengen, verbraucht wird. Auch nach RIML und WOLFF und nach E. SCHNEIDER ist die Wirkung des Thyroxins ein peripherer Effekt auf alle intakten Zellen, weil es ein als Apozymase bezeichnetes Enzym aktiviert, das nur in intakten Zellen vorkommt. ZONDEK und seine Schüler haben der Erklärung des Aufbaues des Basedowsyndroms eine Reihe von Arbeiten gewidmet. Die übermäßige Thyroxinproduktion führt zur Stoffwechselsteigerung und gleichzeitig zum Aufbrauch des Glykogens in der Leber. Durch den vermehrten Abbau des Glykogens kommt es zu einer Überladung des Blutes mit Milchsäure. Während nun die Milchsäure normalerweise in der oxydativen Phase zu etwa  $\frac{4}{5}$  wieder zu Glykogen resynthetisiert, zu  $\frac{1}{5}$  oxydiert wird, fehlt dem Basedowkranken diese Fähigkeit der Resynthese in mehr oder minder starkem Maße. Die im Übermaß im Blute kreisende Milchsäure muß er unschädlich machen, indem er sie entweder an Alkali bindet, wodurch die Alkalireserve aufgebraucht wird, oder indem er sie oxydiert. Das kann er nur, wenn ihm genügend Sauerstoff zur Verfügung steht und wenn dieser Sauerstoff durch vermehrte Blutzirkulation auch an die Orte der Verbrennung herangeschafft wird. Bereits in der Ruhe werden daher an den Basedowkranken abnorm große Anforderungen gestellt, bei der Arbeitsleistung versagt er, entweder weil der periphere Kreislauf schon vorher maximal beansprucht ist oder weil bei ausreichenden Sauerstoffmengen die oxydativen Fähigkeiten der Muskelzellen nicht mehr steigerungsfähig sind.

ABELIN schreibt auch dem zweiten jodhaltigen Körper in der Schilddrüse, dem Dijodtyrosin, eine bedeutsame Rolle zu. Es unterscheidet sich vom Thyroxin lediglich durch das Fehlen eines Phenolrings. Seine Formel ist



Das Dijodtyrosin ist als Antagonist des Thyroxins anzusprechen (ABELIN). Im Tierexperiment wird ein durch Schilddrüsen- oder Thyroxinzufuhr hervorgerufener Hyperthyreoidismus durch Dijodtyrosin abgeschwächt oder völlig paralysiert. Auch an der Leber ist ein Antagonismus von Thyroxin und Dijodtyrosin nachzuweisen. Unter der Wirkung des Thyroxins verliert die Leber die Fähigkeit, Glykogen zu speichern. Gleichzeitige Darreichung von Dijodtyrosin gibt der Leber diese Fähigkeit zurück.

ABELIN faßt das Dijodtyrosin als ein Nebenhormon der Schilddrüse auf, welches mit dem Thyroxin in dauerndem Kontakt steht. Seine Aufgabe soll es sein, das Thyroxin zu steuern. Er glaubt, daß das gesamte Jod, welches dem Basedowkranken verabreicht wird, vielleicht nur in Form von Dijodtyrosin zur Wirkung kommt. Auf diese Weise soll es wohl zu erklären sein, daß sich die hyperthyreotischen Erscheinungen im Tierversuch nur durch lang dauernde Thyroxinzufuhr erst infolge Erschöpfung des Dijodtyrosins nachbilden lassen (ABELIN).



Untersuchungen der jüngsten Zeit haben gezeigt, daß sich auch unter den Vitaminen ein Körper findet, welcher dem Thyroxin entgegengesetzte Wirkungen entfaltet. Das Vitamin A ist ein direkter Antagonist des Thyroxins: Das Thyroxin hebt die Wachstumswirkung des Vitamins A auf und verhindert seine Speicherung in der Leber. Das Vitamin A bremst die Vergiftung mit Thyroxin und hemmt die durch Thyroxinwirkung beschleunigte Kaulquappenmetamorphose. Die krankhaften Störungen, die als Folge einer übermäßigen Zufuhr von Vitamin A auftreten, werden durch Thyroxin aufgehalten (STEPP, KÜHNAU, SCHRÖDER). Im Blute Basedowkranker konnte eine starke Erniedrigung des Vitamins A bzw. sein völliges Fehlen festgestellt werden. Bei gesteigerter Schilddrüsentätigkeit ist der Vitamin-A-Verbrauch offenbar erhöht. Durch Verabfolgung großer Dosen von Vitamin A gelang es WENDT, bei der Basedowschen Krankheit erhebliche Gewichtszunahmen und in vielen Fällen sogar eine Normalisierung des Grundumsatzes zu erzielen.

### Ätiologie.

Bei der Untersuchung der Ätiologie der Basedowschen Krankheit müssen wir unterscheiden zwischen disponierenden Faktoren, die in ihrer Gesamtheit Ausdruck der abwegigen Körperverfassung des Basedowkranken sind, und auslösenden Faktoren, die häufig nur den letzten Anlaß zum Ausbruch der Erkrankung geben und oft so geringfügig erscheinen, daß sich ein starkes Mißverhältnis zwischen Ursache und Wirkung ergibt. Die abnorme Konstitution des Organismus ist „obligate Bedingung“ (BAUER) für die Entwicklung der Krankheit. Die mit ihr im Zusammenhang stehenden Fragen wurden bereits bei der Pathogenese des Morbus Basedowi besprochen.

Als auslösende Ursachen kommen Einwirkungen mannigfachster Art in Betracht. Oft ist allerdings ein ursächliches Moment überhaupt nicht anzugeben. Unter den auslösenden Faktoren können wir zwei Gruppen feststellen: Psychisch-nervöse und toxische Einflüsse. Heftige Gemütsbewegungen gehen dem Ausbruch des Leidens häufig voraus. Manchmal sind es einmalige psychische Insulte, wie Schreck, Angst, Zorn, starke Affekte, wie geschlechtliche Erregung, Trauer, manchmal lange Zeit einwirkende psychische Belastungen, wie eheliche Konflikte, geistige Überanstrengung, welche die Erkrankung einleiten (GEYER, MARANON). Interessant sind die Beobachtungen, die in dieser Richtung während des Weltkrieges gemacht worden sind. Das Bild der akuten Basedowerkrankung ist nur selten beobachtet worden (KLOSE, PULAY), leichtere Formen fanden sich häufiger. Besonders auffallend ist die Feststellung, daß eine wahrnehmbare Schilddrüsenvergrößerung oft vermißt wurde (MARCUSE, TILING, CARO). Eine besondere Häufung von Basedowfällen ist aber unter den Kriegsteilnehmern nicht festzustellen gewesen (ROUSSY und CORNIL). In denjenigen Fällen von Basedow, in denen sich im Anschluß an seelische Erschütterungen ganz allmählich die Erkrankung entwickelt, gibt der feinschlägige Tremor und die andauernde oder zeitweise auftretende Pulsbeschleunigung oft das erste Symptom ab (SCHÜTZINGER, ROTHACKER).

Unter den toxischen Einflüssen, denen bei Entstehung der Basedowschen Krankheit eine ätiologische Rolle zukommt, haben infektiöse und chemische Reize die größte Bedeutung. Nach zahlreichen akuten und chronischen Infektionskrankheiten ist das Auftreten der Erkrankung beobachtet worden. Masern, Scharlach, Diphtherie, Typhus, besonders der akute Gelenkrheumatismus und die Grippe finden sich als auslösende Momente. Unter den chronischen Infektionskrankheiten sind besonders die Tuberkulose und Lues zu nennen. GOLDSCHIEDER und UNVERRICHT beobachteten bei 460 leicht Lungenkranken

66mal thyreotische Erscheinungen und unter 137 schweren Lungentuberkulosen 5mal Symptome von Basedow. Eine ursächliche Beziehung zwischen der Basedowschen Krankheit und der Tuberkulose ist damit aber nicht sicher gestellt, sondern es kann sich oft genug um ein zufälliges Zusammentreffen der beiden Erkrankungen handeln.

Dem allerdings seltenen Auftreten der Basedowschen Krankheit im Anschluß an eineluetische Infektion ist besonders von ENGEL-REIMERS Aufmerksamkeit geschenkt worden. Von Bedeutung für die Entwicklung eines Basedow bei Luetikern dürfte es sein, daß sie häufig mit großen Dosen von Jod behandelt werden. KOOPMANN beschrieb Fälle von konjugalem Basedow bei Lues. Auf die Kombination von Basedowscher Krankheit mit Tabes ist bereits hingewiesen worden. Nach SATTLER und BORCHARDT ist der Zusammenhang zwischen Infektionskrankheit und Basedow so zu erklären, daß sich die Schilddrüse an der Infektionskrankheit beteiligt, was aus dem Auftreten der Schilddrüenschwellung hervorgeht. Von DE QUERVAIN und TROELL wird angenommen, daß die Infektion zu entzündlichen Veränderungen in der Schilddrüse, zu einer Thyreoiditis, führt. An die Schilddrüenschwellung können sich dann mehr oder minder starke thyreotoxische Symptome anschließen. Für diese Auffassung spricht auch die günstige Beeinflussung der Basedowerscheinungen durch die zweckentsprechende Behandlung der Infektionskrankheit. Nach A. KOCHER handelt es sich sowohl beim Auftreten von Basedow im Anschluß an akute wie auch chronische Infektionskrankheiten um die Wirkung toxischer Reize, wie z. B. des Tuberkeltoxins, die zu einer vermehrten Sekretion der Schilddrüse führen.

Auch primäre bösartige Neubildungen der Schilddrüse (KLOSE, KOCHER, HOXIE und SMITH) und Tumormetastasen (KLOSE, MORI) können die Ursache für das Auftreten thyreotoxischer Erscheinungen abgeben. Man muß sich vorstellen, daß die durch den Tumor bedingte Zunahme der funktionierenden Drüsenfläche zu einer Hyperfunktion der Schilddrüse führt und daß außerdem die Neubildungen einen Reiz auf das gesunde Schilddrüsen Gewebe ausüben und es zu vermehrter Tätigkeit anreizen.

Von den chemischen Substanzen, die als auslösende Faktoren für die Basedowsche Krankheit in Frage kommen, sind die wichtigsten das Jod und die Schilddrüsenpräparate. COINDET, der im Jahre 1820 das Jod in die Kropfbehandlung einführte, hat auch die ersten Beobachtungen über den Jodhyperthyreoidismus gemacht. BUCHHEIM (1878) und RÖSER (1840) sahen beunruhigende Erscheinungen nach Jodgebrauch bei Kropfkranken auftreten, die sie jedoch nicht auf das Herz, sondern auf die Verkleinerung der Kröpfe zurückführten. Es ist interessant, daß RÖSER seine Erfahrungen in einer Arbeit „über die sogenannte Jodkrankheit, richtiger Krankheit der vertriebenen Kröpfe“ niederlegte (WALLACH). Im Jahre 1910 hat KOCHER den Jodbasedow als besondere Form der Basedowschen Krankheit beschrieben. Unter der Wirkung von Jod kann sich bei Trägern einer banalen Struma aber auch bei Individuen, die vorher keinen Kropf hatten, ein Morbus Basedowi entwickeln. Während manche Kropfträger große Mengen von Jod vertragen, ohne die geringsten thyreotoxischen Erscheinungen zu bieten, treten bei anderen nach winzigsten Dosen Basedowsymptome auf (KIMBALL, RÖVEKAMP). Die Benutzung einer Jodsalbe, eine Mundspülung mit jodhaltiger Flüssigkeit, die Jodbehandlung von Wunden genügt, um einen typischen Vollbasedow zu erzeugen. Die kleinen Mengen Jod, die bei der Jodprophylaxe des Kropfes Verwendung finden (das sind etwa 40 γ täglich), scheinen, besonders nach der von WAGNER-JAUREGG immer erneut vertretenen Ansicht, unschädlich zu sein. Hingegen ist die häufigste Ursache für das Auftreten des Jodbasedow die Jodbehandlung der Kröpfe mit größeren

Dosen (BIRCHER). Besonders gefährdet sind ältere Menschen mit Kropf, vor allem Frauen mit kolloidreichen Knotenkröpfen im Klimakterium. Dabei spielen regionäre Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit gegen Jod eine große Rolle (FLEISCHMANN, EGGENBERGER). Die gleiche basedowauslösende Wirkung besitzen die Schilddrüsenpräparate. Der Thyreoidinbasedow ist in den letzten Jahren häufiger beobachtet worden und meistens eine Folge von unvorsichtig ausgeführten Entfettungskuren mit Schilddrüsenpräparaten.

Nach EDENS kann auch das Thymol bei Disponierten ein dem Jodbasedow ähnlichen Symptomenkomplex auslösen. Die gleiche Beobachtung machte ZIMMERMANN.

Als Gelegenheitsursache für das Auftreten der Basedowschen Krankheit bei Kropfträgern ist noch die Massage des Kropfes (BRIEGER, KOCHER), die Röntgenbestrahlung des Kropfes (CHVOSTEK, KIENBÖCK), die Operation eines gewöhnlichen Kropfes (KOCHER, RÖSER) sowie eine Operation überhaupt zu erwähnen.

Während des Krieges sind Fälle von akutem Basedow nach einer überstandenen Vergiftung mit Kampfgas, sowie leichtere Erscheinungen der Erkrankung in der Rekonvaleszenz nach Gasvergiftung beobachtet worden (MINKOWSKI, BLANK).

Über die Entwicklung eines Morbus Basedowi bei Erkrankung anderer Blutdrüsen insbesondere der Keimdrüsen ist bereits im vorigen Kapitel gesprochen worden.

### Verlaufsformen.

Es gibt fließende Übergänge von den einfachsten, symptomarmen Bildern der Basedowschen Krankheit über die verschiedenen Grade des Hyperthyreoidismus bis zum klassischen Vollbasedow. Eine scharfe Abgrenzung der mannigfachen Erscheinungsformen ist nicht möglich, und gerade deshalb haben wir uns auch für eine einheitliche Auffassung ihrer Genese ausgesprochen. Die klinische Beobachtung jedoch hat gezeigt, daß bei aller Ähnlichkeit der Krankheitsbilder gewisse Unterschiede in ihrem Verlaufe unverkennbar sind. Sie hat deshalb zur Aufstellung verschiedener Verlaufsformen der Erkrankung Veranlassung gegeben. Infolge der unterschiedlichen Gesichtspunkte, von denen aus sie unternommen worden ist, hat sie zu zahlreichen Klassifizierungen aber keineswegs zu einer Übereinstimmung der Auffassungen geführt. Dabei kommt vielen der Einteilungsprinzipien eine therapeutische oder prognostische Bedeutung überhaupt nicht zu.

Der sog. klassische Vollbasedow, wie er von BASEDOW selbst dargestellt wurde, ist durch Struma, Tachykardie und Exophthalmus gekennzeichnet. Später wurden noch eine ganze Reihe anderer Symptome als charakteristisch für die Erkrankung beschrieben, der Tremor, die Lidsymptome, nervöse Störungen, Verdauungsstörungen, Schweißausbrüche, Abmagerung. Wurden so auf der einen Seite die Erscheinungsformen der Basedowschen Krankheit immer vielseitiger, so zeigten sich auf der anderen Seite bei einer ganzen Reihe von Kranken Bilder, die sicher dem Morbus Basedow angehörten, bei denen aber doch das eine oder andere wesentliche Symptom nicht vorhanden war. PIERRE MARIE grenzte deshalb von dem klassischen Krankheitsbilde diejenigen Fälle ab, bei denen der Exophthalmus fehlte, und bezeichnete sie als *Formes frustes*. CHARCOT hingegen verstand unter den *Formes frustes* die Restzustände der Basedowschen Krankheit nach Besserung der klassischen Form des Leidens. Heute setzt man die *Formes frustes* den sog. symptomarmen Fällen von MÖBIUS gleich, bei denen eines der Kardinalsymptome fehlen kann oder sogar mehrere der wichtigsten Krankheitszeichen nicht ausgebildet sind und bei denen es sich offenbar um scheinbar gelindere Formen der Erkrankung handelt.



MÖBIUS machte die Schilddrüse zum Ausgangspunkt seiner Klassifizierung. Er unterscheidet den primären vom sekundären Basedow. Ein primärer Basedow ist vorhanden, wenn die Basedowsymptome gleichzeitig mit der Struma auftreten, ein sekundärer Basedow liegt vor, wenn sich zu einem alten Kropf nachträglich Basedowsymptome hinzugesellen. Von klinischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten ausgehend, kam TH. KOCHER zu ähnlichen Einteilungen. Dem primären Basedow entspricht die Struma basedowiana, dem sekundären Basedow mit oft fehlendem Exophthalmus entspricht die Struma basedowificata.

Das gleiche Prinzip liegt auch der Einteilung von MAYO, PLUMMER, BOOTHBY, JACKSON u. a. zugrunde. Die amerikanischen Autoren unterscheiden einen exophthalmic goiter von einem toxic goiter oder einem toxic adenoma. Das toxische Adenom ist nach BOOTHBY ein Knotenkropf mit Hyperthyreose, also ein im wesentlichen morphologischer Begriff und etwa dem partiell basedowifizierten Adenom von ASCHOFF gleichzusetzen. Erst später wurde es zum klinischen Begriff. Als wichtigste Unterschiede zwischen dem exophthalmic goiter und dem toxischen Adenom werden einmal entsprechend den Verhältnissen bei der Struma basedowiana bzw. der Struma basedowificata angegeben, daß beim exophthalmic goiter, dem echten Basedow, der Exophthalmus regelmäßig vorhanden ist, daß er beim toxischen Adenom aber fehlt. Weiterhin findet sich beim echten Basedow eine Struma diffusa parenchymatosa vasculosa, die erst während der Erkrankung entsteht, beim toxischen Adenom eine Struma nodosa, die sich allmählich im Verlaufe von Jahren bereits vor der Erkrankung entwickelt. Beim echten Basedow sind psychische Veränderungen und Magen- und Darmerscheinungen häufig, beim toxischen Adenom fehlen sie. Der Blutdruck ist beim echten Basedow meist nicht erhöht, hingegen beim toxischen Adenom oft gesteigert. Eine Trachealkompression ist beim echten Basedow selten, beim toxischen Adenom häufig. Im ganzen sind die Symptome beim toxischen Adenom weniger hochgradig als beim echten Basedow. Der echte Basedow beruht auf einer Dysfunktion, das toxische Adenom auf einer reinen Hyperfunktion der Schilddrüse. Diese Einteilung hat von therapeutischen Gesichtspunkten aus eine besondere Bedeutung erlangt, weil die Jodtherapie den echten Basedow bessert und ihn operationsfähig macht, während sie beim toxischen Adenom von vornherein verschlechternd wirkt.

STERN trennte das Basedowoid vom echten Basedow ab. Das Basedowoid ist dadurch gekennzeichnet, daß es sich auf neuropathischer Grundlage entwickelt. Es beginnt allmählich schleichend, zeigt einen gutartigen Verlauf und ist durch ein starkes Hervortreten nervöser Symptome charakterisiert.

Erwähnt sei weiterhin, daß SUDECK unter Hinweis auf das histologische Bild den klassischen Morbus Basedow, der nach seiner Auffassung eine Dysthyreose ist, von dem Thyreoidismus unterscheidet. Auch CHVOSTEK grenzt die klassische Basedowsche Krankheit, die, wie wir im Kapitel über die Pathogenese der Erkrankung ausgeführt haben, sich nach seiner Ansicht auf der Grundlage einer degenerativen Konstitution entwickelt, von den Hyperthyreosen ab.

Sehr stark diskutiert wurde die Einteilung der Basedowschen Krankheit von EPPINGER und HESS in einen sympathicotonischen und vagotonischen Basedow, je nachdem im Krankheitsverlauf die Symptome von seiten des Sympathicus oder Vagus stärker hervortreten. Diese Unterscheidung wird jedoch heute fast allgemein abgelehnt, da sich beim Basedowsyndrom das gesamte vegetative Nervensystem im Zustande einer gesteigerten Erregbarkeit befindet und deshalb bei dem gleichen Kranken neben Symptomen, die von einer gesteigerten Erregbarkeit des Sympathicus herrühren, auch Erscheinungen angetroffen

werden, die für eine erhöhte Vaguserregung sprechen. Auf Grund einer pharmakologischen Prüfung mit sympathicotropen und vagotropen Mitteln kommt auch ORATOR zur Ablehnung der von EPPINGER und HESS gewählten Einteilung.

HOLST hält an der Differenzierung der Erkrankung in eine primäre und eine sekundäre Thyreotoxikose fest und will unter einer primären Thyreotoxikose ein Krankheitsbild verstanden wissen, das durch eine primäre toxische Struma hervorgerufen wird, während die sekundäre Thyreotoxikose vom toxischen Adenom erzeugt wird. Die primäre toxische Struma ist histologisch die Struma basedowiana, das toxische Adenom die basedowifizierte Knotenstruma in der ursprünglichen Auffassung der Amerikaner. Wenigstens gilt dies für Norwegen, wo die Beobachtungen von HOLST im wesentlichen gemacht sind.

Die Einteilungsprinzipien mögen, insoweit aus ihnen therapeutische oder prognostische Konsequenzen gezogen werden, einen gewissen Sinn haben. Aber gerade die Gründe, die neuerdings immer wieder dafür angegeben werden, einen primären von einem sekundären Basedow zu unterscheiden, nämlich ihre verschiedene Reaktion bei präoperativer Jodbehandlung, werden von einer großen Reihe von Autoren nicht anerkannt (BAUER, RAHM, HELLWIG, POLAK-DANIELS u. a.). Meistens zwingen die Klassifizierungen die Krankheit in Formen hinein, die sie in Wirklichkeit gar nicht besitzt, und keine der einzelnen Formen ist wirklich streng von der anderen abzutrennen.

Überblicken wir die Bilder, unter denen die Erkrankung uns entgegentritt, so können wir einmal solche Fälle unterscheiden, die sich ganz plötzlich aus voller Gesundheit entwickeln. Struma, Exophthalmus, Tachykardie, Tremor, Magen-Darmerscheinungen, nervöse Symptome, Schweißausbrüche und zahlreiche andere Zeichen der Erkrankung sind in stärkster Weise ausgeprägt. Wir haben hier das Bild des klassischen Vollbasedow von KOCHER vor uns. Das Leiden kann in wenigen Wochen unter schwersten Erscheinungen zum Tode führen, kann aber auch allmählich in ein chronisches Stadium übergehen und, besonders unter Einwirkung äußerer Reize, neue Exacerbationen zeigen. Auch spontane Wendungen zum Besseren, oft erst nach langer Zeit, sind nicht selten, und die Erkrankung kann, manchmal mit Hinterlassung eines Exophthalmus, zur Ausheilung gelangen. Der Operation sind diese Fälle besonders gut zugänglich. Auf der anderen Seite sehen wir Krankheitsfälle, die von vornherein chronisch verlaufen. Ganz allmählich entwickeln sich die Basedowsymptome in wechselnder Intensität und wechselnder Vollständigkeit. Oft hat eine Struma schon vorher bestanden, oft bildet sie sich langsam und gleichzeitig mit den übrigen Symptomen aus. Gar nicht selten fehlt der Exophthalmus, oder er ist nur gering ausgeprägt. Manche der wichtigen Basedowsymptome können auch späterhin vollkommen ausbleiben. Diese Formen nehmen im allgemeinen nicht den bedrohlichen Charakter des klassischen Vollbasedow an, führen aber doch gelegentlich zu schwerer Kachexie, und auch ein Übergang in die klassischen Formen der Basedowschen Krankheit kommt vor. Es ist jedoch nicht möglich, nun etwa den klassischen Vollbasedow mit dem primären Basedow von MÖBIUS und die weniger symptomreichen Fälle mit dem sekundären Basedow identifizieren zu wollen.

Neben diesen beiden charakteristischen Typen der Basedowschen Krankheit finden wir noch besondere Erscheinungsformen, in denen ein einzelnes Symptom stark in den Vordergrund tritt. Man bezeichnet sie infolgedessen als monosymptomatische Formen. Hierher gehört das thyreotoxische Kropfherz von KRAUS, bei welchem eine thyreogen bedingte Tachykardie das wesentlichste Krankheitszeichen darstellt, während andere Basedowerscheinungen fast vollständig zurücktreten. Die Tachykardie soll ihre Ursache nicht in einer vermehrten Thyroxinproduktion in der Schilddrüse haben, sondern auf einer

besonderen Thyroxinüberempfindlichkeit des kardiovaskulären Apparates beruhen. Neben kardiovaskulären Symptomen tritt mitunter auch noch Schwitzen, Zittern und Diarrhöe auf. Der Grundumsatz zeigt nur ganz geringe Erhöhungen, die Schilddrüse ist im allgemeinen nicht vergrößert. Differentialdiagnostisch von Wichtigkeit gegenüber der Herzneurose ist nach ZONDEK die Erhöhung des Minutenvolumens.

Zu den monosymptomatischen Formen gehören auch die thyreogenen Diarrhöen (CURSCHMANN, WILMS, KLOSE). So erwähnt KLOSE Patienten mit schwersten Durchfällen als einzigem, wochenlang bestehendem Einleitungssymptom bei Basedowkranken, die schließlich ihrem Leiden erlagen. CURSCHMANN hat auf thyreogene Magenstörungen mit paroxysmalem Erbrechen hingewiesen, das lange Zeit bestehen kann und zu extremen Erschöpfungszuständen führt.

Als Präbasedow haben ZONDEK und BANSI einen Zustand beschrieben, welcher sich in einer gewissen nervösen Reizbarkeit, in Glanzäugen, einer immer feuchten Haut, einer Neigung zu subfebrilen Temperaturen, zu Gewichtsabnahme sowie zu Pulsbeschleunigung äußert. Der Grundumsatz ist nicht erhöht. Individuen, welche diese Erscheinungen aufweisen, sind Sympathikotoniker, sie gehören zu den B-Typen der vegetativ Stigmatisierten (v. BERGMANN) und können vielleicht einmal einen Basedow bekommen (MORAWITZ). Den Zustand als Präbasedow zu bezeichnen, halte ich nicht für glücklich.

Wenn nervöse Symptome im Verlaufe der Basedowschen Krankheit besonders hervortreten, die eigentlichen Basedowsymptome aber etwas zurückstehen, hat man von einem Pseudobasedow oder einer psychisch-vasomotorischen Neurose gesprochen (BUSCHAN). Meistens handelt es sich um ein Krankheitsbild, das sich durch das Auftreten von im allgemeinen nicht sehr schweren Basedowsymptomen bei neuropathisch belasteten Individuen entwickelt hat. KOCHER nimmt mit Recht an, daß bei diesen Kranken vor der Basedowschen Krankheit bereits Nervosität vorhanden war. Der Verlauf solcher Formen ist meistens gutartig. Kommen sie zur Operation, so bleiben die nervösen Symptome entsprechend der neuropathischen Grundlage auch nach dem Eingriff bestehen.

Der Jodbasedow unterscheidet sich in seinem Verlaufe von dem klassischen Basedow nur wenig. Er kommt besonders dort vor, wo auch die Basedowsche Krankheit selbst häufig ist. Die Struma ist oft nicht sehr groß. Der Exophthalmus kann fehlen, und auch die übrigen Augensymptome sind wenig oder gar nicht ausgeprägt. Im Vordergrund der Erscheinungen steht eine rasche, auffallende Abmagerung. Diarrhöen sind sehr häufig.

Tritt zu einer bereits bestehenden Struma ein Hyperthyreoidismus, so unterscheidet sich das Krankheitsbild von den bereits erwähnten Formen wenn überhaupt dann nur dadurch, daß sich zu den übrigen Erscheinungen von seiten der Struma noch eine Trachealstenose zugesellt, die beim gewöhnlichen Basedow nie auftritt. Die Prognose dieser Fälle ist relativ günstig, weil sie nur selten ganz schwere Formen annehmen.

Zur Erklärung der verschiedenen Verlaufsformen der Basedowschen Krankheit sind eine Reihe von Momenten anzuführen. Eine sehr wesentliche Rolle spielt die Konstitution des Individuums, die Art, wie die Organe auf die Einflüsse, welche zum Ausbruch der Basedowschen Krankheit führen, reagieren. Bei Kranken mit KRAUSSchem Kropfherzen werden unter den Familienmitgliedern häufig Personen mit nervösen oder organischen Herzstörungen gefunden. Bei Kranken, bei denen Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals besonders Diarrhöen eine Rolle spielen, finden sich auch in der Umgebung Angehörige, die über Erscheinungen seitens des Magen-Darmkanals zu klagen haben.



Eine erhebliche Bedeutung kommt sicherlich dem Zustand der Schilddrüse vor dem Beginne der Erkrankung zu. Bei dem klassischen Vollbasedow bestehen vor dem Einsetzen des Leidens im allgemeinen keine Veränderungen der Schilddrüse. Die mehr chronisch verlaufenden Formen hingegen pflropfen sich oft auf einen bereits bestehenden Kolloid- oder Knotenkropf auf. Damit steht in Übereinstimmung, daß in Kropfgegenden der klassische Basedow im allgemeinen selten ist, während basedowifizierte Strumen und Jodbasedow häufiger vorkommen.

Schließlich sei noch erwähnt, und darauf hat MORAWITZ in der letzten Zeit hingewiesen, daß der Verlauf der Basedowschen Krankheit auch regionär durchaus verschieden ist. In Amerika tritt die Erkrankung in ganz anderen Zügen als bei uns auf, und es ist auffallend, daß dort die meisten Erkrankungen sich in den jodarmen und kropffreien Staaten des Nordens finden, während bei uns die Erkrankung die kropfarmen und jodreichen Gegenden bevorzugt. Dies ist offenbar der Grund, weshalb die europäischen Autoren der Einteilung der Basedowschen Krankheit in den Exophthalmic goiter und das toxische Adenom ablehnend gegenüber stehen. Zweifellos sind toxische Adenome in Europa selten. Auch die Auffassung, ob die Größe einer Struma normal ist oder nicht, ist regionär durchaus verschieden. So müssen Schilddrüsen, die z. B. in den Alpenländern als normal gelten, in der nordischen Tiefebene als bereits strumös angesehen werden. HOLST gibt an, daß er unter den Schilddrüsen des Obduktionsmaterials in Bern kaum eine einzige Schilddrüse gesehen hätte, die man in Norwegen normal nennen würde.

LEOPOLD-LÉVI und DE ROTHSCILD haben einen Symptomenkomplex beschrieben und als „instabilité thyroïdienne“ bezeichnet, der durch ein rasches Hin- und Herpendeln der Schilddrüsenfunktion zwischen normaler Tätigkeit und Über- und Unterfunktion mit zeitweiser Überschiebung charakterisiert sein soll. DE QUERVAIN hat ein solches Bild manchmal bei sehr ausgiebig operierten Kranken beobachtet. Dem Vorkommen spontan auftretender Fälle steht auch er skeptisch gegenüber. Der Begriff hat sich nicht einbürgern können. Das gleichzeitige Auftreten einer temporären Insuffizienz der Schilddrüse neben einer Überfunktion des Organs ist nur unter den bei der Darstellung der Pathogenese des Morbus Basedow besprochenen Bedingungen möglich.

Zum Schluß des Kapitels sei noch ein kurzes Wort über den Verlauf der Basedowschen Krankheit bei Kindern und im Alter gesagt. Die Basedowsche Krankheit im Kindesalter ist nicht häufig. In der Literatur dürften etwa 300 Fälle beschrieben sein. Die Klinik unterscheidet sich kaum von der des Erwachsenen. Häufig ist gerade hier das familiäre Auftreten. Im allgemeinen vollzieht sich die Entwicklung der Basedowschen Krankheit im Kindesalter rascher als beim Erwachsenen. Die unvollständigen Formen sind relativ häufiger, und die Krankheit verläuft milder (WIELAND). Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes ist nicht zu beobachten. Von den einzelnen Symptomen ist die Tachykardie und die Schilddrüsenvergrößerung regelmäßig vorhanden, Exophthalmus und Tremor hingegen werden oft vermißt. Nicht ganz selten sind bei Kindern choreiforme Bewegungen, häufiger als beim Erwachsenen tritt auch eine echte Chorea auf. HOLMGREN weist auf das ausgesprochene Längenwachstum jugendlicher Basedowkranker hin. Da ältere Kinder gegen Joddarreichung nicht sehr empfindlich sind, kommt der Jodbasedow bei ihnen kaum vor.

Im Alter ist die Basedowsche Krankheit sehr selten. Das histologische Bild der Altersschilddrüse gibt die Erklärung dafür. Es ist das Gegenstück zu der für die Basedowsche Erkrankung besonders disponierten Drüse. *Formes frustes*

sind verhältnismäßig häufiger (GRAWITZ). Oft fehlt die Struma, und Störungen des Gastrointestinaltraktes stehen im Vordergrund (FREUND und COOKSEY). Nach KLOSE ist der Altersbasedow oft thymogen.

### Vorkommen.

Die Basedowsche Krankheit ist über die ganze Erde verbreitet. Doch ist sie in den zivilisierten Ländern sehr viel häufiger als in weniger erschlossenen Gebieten. Die Verteilung über die einzelnen Länder ist nicht gleichmäßig. Die Angaben über die Häufigkeit der Erkrankung schwanken je nach den Grenzen, die der einzelne Autor dem Begriff der Basedowschen Krankheit setzt. Der klassische Vollbasedow ist ein relativ seltenes Leiden. Die Auffassung, daß der Basedow gerade in Kropfgebieten kaum beobachtet wird, bezieht sich lediglich auf den Vollbasedow, während die chronischen Formen der Erkrankung auch in Gebieten, in denen der Kropf endemisch ist, öfters vorkommen. Sowohl das Auftreten des Kropfes wie das der Basedowschen Krankheit sind abhängig von der Landschaft, wenn wir auch nicht imstande sind, anzugeben, welche Eigenschaften der Landschaft dafür bestimmend sind, ob es ihr Jodgehalt, ihr Kalkgehalt, ob es ihr Vitaminreichtum oder ihr Klima ist. In Deutschland liegen die Verhältnisse so, daß in den nördlichen Teilen der Basedow häufiger ist, während im Gebirge, besonders in den Alpenländern, die Erkrankung seltener wird. RAHM gibt für sein vorwiegend schlesisches Material an, daß von den operierten vergrößerten Schilddrüsen etwa 14% Basedowkröpfe waren. In den weiter nördlich gelegenen Teilen Europas scheint die Basedowsche Krankheit noch erheblich häufiger zu sein. So erwähnt TROELL z. B., daß 57% des gesamten Strumamaterials Thyreotoxikosen sind. Aber auch in Schweden liegen die Verhältnisse offenbar ähnlich wie in Deutschland. Auch hier sind in den Landschaften, in denen vorwiegend der Kropf endemisch vorkommt, Basedowfälle relativ selten. In England sowie in den Vereinigten Staaten von Amerika ist die Basedowsche Krankheit wenigstens in gewissen Bezirken ziemlich häufig. Jedoch sind in Amerika die örtlichen Beziehungen der Basedowschen Krankheit zu den Kropfgebieten, wie wir im vorigen Kapitel ausgeführt haben, anders als in Deutschland. Auch scheinen hier Formen vorzukommen, die, wie das toxische Adenom, bei uns verhältnismäßig selten sind. In Frankreich ist die Basedowsche Krankheit offenbar ziemlich wenig verbreitet. Auch in Japan sowie in Indien kommt sie nicht häufig vor.

Die Basedowsche Krankheit ist eine Erkrankung des dritten und vierten Lebensjahrzehnts. Nach den Beobachtungen KOCHERS entwickelt sich der Basedow, der mit einer Thymushyperplasie verbunden ist, oft schon im Pubertätsalter, d. h. im 13.—17. Lebensjahre. Im Kindesalter ist die Erkrankung selten und ebenso in höheren Lebensjahrzehnten. Nur in der Zeit des beginnenden Klimakteriums wird sie wieder häufiger. Frauen werden von der Erkrankung in viel größerer Zahl betroffen als Männer. Nach KOCHER beträgt das Verhältnis der Erkrankung zwischen Mann und Frau 1 : 9. Wenn man die atypischen Fälle einschließt, so findet man ein Verhältnis von 1 : 6.

Die Jahreszeit besitzt einen gewissen Einfluß auf die Häufigkeit der Erkrankung. Mit dem Steigen des Blutjodspiegels im Frühjahr und Sommer nimmt die Zahl der Erkrankungen zu, während der Wintermonate geht sie mit dem Sinken des Jodspiegels wieder zurück (HUTTER, HIRSCH, JACOBOWITZ).

### Diagnose und Differentialdiagnose.

Das Bild des klassischen Vollbasedow ist so charakteristisch, daß die Diagnose niemals Schwierigkeiten machen wird. Sie ist auch dann noch leicht, wenn

das eine oder andere der Kardinalsymptome fehlt. Der große Reichtum an Erscheinungsbildern außerhalb der Kardinalsymptome, „le cortège des symptômes secondaires“ (TROUSSEAU) führt meistens den richtigen Weg. Schwieriger wird die Diagnose, wenn die Krankheit ganz allmählich anfängt und wenn sie symptomarm verläuft. Denn auch ausgeprägte Formen des Leidens haben nicht immer mit den Kardinalsymptomen begonnen, ein allmählicher Kräfteverfall, Abmagerung, Hyperhidrosis, Lidödeme können z. B. den übrigen Krankheitszeichen lange Zeit vorausgehen.

In den Fällen der Erkrankung, die arm an Symptomen sind, stehen die kardiovasculären oder die nervösen Erscheinungen im Vordergrund. Hier kann es Schwierigkeiten geben, das Leiden gegenüber vasomotorischen Neurosen abzugrenzen. Für eine Neurose entscheidet die Labilität der Herzerscheinungen und der Wechsel der Pulsfrequenz von normaler zu einer affektiv gesteigerten Pulszahl. Für eine Hyperthyreose spricht die Konstanz der Tachykardie und die Erhöhung des Minutenvolumens, ferner das Bestehen von Symptomen, die nicht zur Neurose zu zählen sind, abgesehen von einem meist geringgradigen Exophthalmus eine mäßige Vergrößerung der Schilddrüse, gewisse Augensymptome, Pigmentierungen und das Blutbild (OPPENHEIM, CURSCHMANN). Eine Digitalisbehandlung hat auf die Tachykardie bei Hyperthyreoidismus keinen nennenswerten Einfluß (EPPINGER). Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei fieberhaften Erkrankungen, bei arteriellem Hochdruck, bei Anämien und Leukämien der Grundumsatz erhöht sein kann und daß psychische Erregungen bei nervösen Menschen einen Einfluß auf die Höhe des Grundumsatzes besitzen (ZIEGLER und LEVINE), wird auch eine Steigerung des Grundumsatzes für einen Hyperthyreoidismus und gegen eine reine Neurose sprechen, wenn der Grundumsatz Erhöhungen um mehr als etwa 20 % aufweist. Nach BOOTHBY betrifft eine Erhöhung des Grundumsatzes in 95% der Fälle Erkrankungen der Schilddrüse. Aber meistens wird bei eingehender klinischen Untersuchung die Differentialdiagnose Hyperthyreoidismus und Neurose zu stellen sein, ohne daß der Bestimmung des Grundumsatzes die letzte Entscheidung vorbehalten werden muß.

Frühformen der Lungentuberkulose führen öfters zu differentialdiagnostischen Erwägungen gegenüber dem Hyperthyreoidismus. Doch wird eine wiederholte eingehende Lungenuntersuchung stets unter Berücksichtigung aller übrigen Erscheinungen die richtige Diagnose finden lassen.

FRIEDRICH v. MÜLLER hat darauf aufmerksam gemacht, daß auch Bleiintoxikationen zur Verwechslung mit der Basedowschen Krankheit Anlaß geben, weil Tremor, Tachykardie und ein leichter Grad von Exophthalmus zum Bilde der Bleivergiftung gehören. Die Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels, die physikalisch-chemische Untersuchung des Blutes müssen in Zweifelfällen die Entscheidung bringen. Tachykardie und Tremor kommen auch bei Alkohol- und Tabakabusus vor. Hier kann die Anamnese und der eventuelle Nachweis eines zentralen Skotoms entscheiden.

Bei den großen Schwierigkeiten, welche die Abgrenzung der vegetativen Neurosen von der Basedowschen Krankheit hervorzurufen vermag, hat man nach einem Test gesucht, der es erlaubt, die beiden Krankheitsbilder voneinander zu unterscheiden. Vor allem wurde nach Stoffen im Blute gefahndet, die, für den Basedow charakteristisch, eine Entscheidung im Sinne dieser Erkrankung treffen lassen. Als Ergebnis der Untersuchungen ist jedoch festzustellen, daß ein Stoff, der für die Basedowsche Krankheit und nur für sie typisch ist, bisher nicht gefunden worden ist. Jedoch sind die Versuche, zu positiven Ergebnissen zu gelangen, keineswegs als aussichtslos zu betrachten.



In diesem Zusammenhange sei zunächst noch einmal erwähnt, daß bei der fraktionierten Bestimmung des Blutjodgehaltes eine Erhöhung der alkohol-unlöslichen Fraktion bei der Basedowschen Krankheit festgestellt wurde. Der Schluß, aus diesem Befunde auf eine Vermehrung von Produkten einer abnormen Schilddrüsenfunktion zu schließen, liegt nahe. Vegetativ Stigmatisierte (v. BERGMANN) zeigen jedoch auch einen hohen organischen Blutjodspiegel bei fehlender Grundumsatzsteigerung. Demnach ist diese Erscheinung nicht charakteristisch für den Morbus Basedow, zumindestens ist sie aber nicht geeignet, zu einer Unterscheidung von Morbus Basedow und vegetativer Neurose zu dienen.

Der Test von GUDERNATSCH, an der Beschleunigung der Kaulquappen-metamorphose die biologische Wertigkeit einer Schilddrüse zu messen, verläuft bei der Basedowschen Krankheit ergebnislos.

V. BERGMANN und GOLDNER haben die REID HUNTSche Reaktion, d. h. die Steigerung der Resistenz von männlichen weißen Mäusen gegen Acetonitril nach Injektion von Schilddrüsenstoffen, als Test empfohlen. Sie gibt bei Basedow tatsächlich positive Befunde, sie liefert sie aber gelegentlich auch bei vegetativen Neurosen, deren Zusammenhang mit dem Basedowsyndrom zweifelhaft ist (MORAWITZ). Nach ABELIN und GELLHORN ist die Reaktion auch nicht spezifisch für Schilddrüsenstoffe, sondern sie kann bei Anwesenheit anderer Hormone ebenfalls positiv ausfallen. SINEK und HARTMANN fanden eine positive REID HUNTSche Reaktion auch beim Diabetes mellitus, EISLER, HENNIG und SCHITTENHELM beim Myxödem.

ASHER, STREULI und DURAN fanden eine abnorme Überempfindlichkeit durch Schilddrüsenfütterung hyperthyreotisch gemachter Ratten gegen Sauerstoffmangel. DE QUERVAIN, HARA und BRANOVACKY stellten fest, daß auch durch die Injektion von Basedowserum die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel gesteigert wird. Aus der Cubitalvene Basedowkranker entnommenes Blut verstärkt im Gegensatz zu dem Blute Gesunder die Adrenalinwirkung am LÄWEN-TRENDELENBURG'schen Gefäßpräparat (EIGER). Nach den Untersuchungen von CSILLAG soll sich das Plasma normaler Menschen ebenfalls als wirksam erweisen.

Nach BRAM besteht bei Hyperthyreosen eine gesteigerte Toleranz für Chinin. Mengen von viermal 0,6 g Chinin hydrobrom. sollen ohne Nebenerscheinungen vertragen werden. Die Nachuntersuchungen von SAINTON und SCHULMANN haben jedoch gezeigt, daß die Methode von BRAM nicht zuverlässig ist.

Auch die Komplementbindungsreaktionen (KOPPMANN, MARINESCO und ROSEO) haben sich trotz einzelner zustimmender Äußerungen (BERKELEY) praktisch nicht als brauchbar erwiesen (BAUER), ebensowenig die Schutzfermentreaktionen von ABDERHALDEN in der Modifikation von P. HIRSCH. Besonders JULIUS BAUER hat sich auf Grund eigener Erfahrungen mit großer Entschiedenheit gegen sie ausgesprochen. Er stellte fest, daß bei dem gleichen Kranken Schwankungen im serologischen Befunde auftreten, ohne daß sich das klinische Bild geändert hätte. Die interferometrische Methode zeigt höchstens die Störung einer Organfunktion an, die Art der Funktionsstörung wird aber in keiner Weise aufgedeckt.

Die zahlreichen physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden des Blutes, die Feststellung der Verlangsamung der Blutgerinnung (KOTTMANN und LIDSKY), die Bestimmung der Viscosität und der Eiweißkonzentration des Serums (DEUSCH), die Bestimmung des Viscositätsfaktors (HELLWIG und NEUSCHLOSS), die Photoreaktion von KOTTMANN, die von einer Reihe von Autoren bestätigt (PETERSEN und Mitarbeiter), von anderen abgelehnt wurde (SCHUR, ETIENNE, RICHARD und CLAUDE), die Bestimmung der Abnahme der Dispersität des Blutes

beim Durchströmen hyperthyreoider Schilddrüsen (STARLINGER) decken interessante Eigenschaften im physiologisch-chemischen Verhalten des Blutes bei Hyperthyreosen auf. Für die Diagnostik sind sie von keiner Bedeutung.

Das gleiche gilt sogar in verstärktem Maße von den pharmakologischen Tests. Am bekanntesten ist die Adrenalinprobe von GOETSCH, die besonders in Amerika offenbar viel angewendet wird. Nach subcutaner Injektion von  $\frac{1}{2}$  mg Adrenalin soll bei Hyperthyreosen eine Hyperglykämie auftreten. Außerdem steigt die Pulsfrequenz um mehr als zehn Schläge, und der systolische Blutdruck erhöht sich um 10—15 mmHg, während der diastolische Blutdruck absinkt. Fällt die Probe negativ aus, so spricht das gegen eine Hyperthyreose.

CSEPAI hat die Methode von GOETSCH modifiziert. Er spritzte 0,1—0,2 mg Adrenalin intravenös und stellte bereits bei dieser kleinen Dosis bei Hyperthyreosen eine Blutdrucksteigerung fest. HERZUM und POGANY empfehlen, das Adrenalin durch Pituitrin zu ersetzen. Die Beobachtungen von GOETSCH sind von zahlreichen Autoren (z. B. ROGERS, TROELL) bestätigt worden. Die Adrenalinprobe fällt jedoch nicht nur bei Hyperthyreosen positiv aus, sondern auch vegetative Neurosen, die nicht hyperthyreotisch sind, zeigen eine Überempfindlichkeit gegen Adrenalin. Gerade dort also, wo die Adrenalinprobe am wichtigsten wäre, nämlich bei der Differentialdiagnose zwischen Hyperthyreoidismus und vegetativer Neurose, ist die Methode unbrauchbar. Nach CSEPAI besteht bei Hyperthyreosen nicht nur eine Überempfindlichkeit gegen Adrenalin, sondern auch gegen Pituitrin, Insulin und Parathormone. Ebenfalls unbrauchbar ist die Methode von PARISOT und RICHARD. Diese Autoren verwendeten 1 g entweißten Schilddrüsenextrakt zur intramuskulären Injektion und beobachteten seine Wirkung auf den Puls und Blutdruck. Beim Basedow soll nach der Injektion Pulsverlangsamung auftreten, der systolische Blutdruck absinken und das ASCHNERSche Bulbusdruckphänomen gesteigert werden. Nach LAROCHE und WOLF fällt die Probe nur bei einem Teil der Basedowkranken positiv aus, tritt jedoch auch in Fällen auf, die einen normalen oder sogar einen herabgesetzten Grundumsatz haben.

Ebensowenig ist die Phlorizinreaktion von COHN und PEISER spezifisch, wie auch die Reaktion auf eine alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie (KRAUS, LABBÉ und NEPVEUX) und daher für die Unterscheidung zwischen Hyperthyreoidismus und Neurose nicht zu verwerten.

Sollte es gelingen, im Blute spezifische Basedowstoffe nachzuweisen, so könnte auf diese Weise die oft schwierige Abgrenzung zwischen Hyperthyreoidismus und vegetativer Neurose gelingen. Die pharmakologischen Prüfungen, die für diese Unterscheidung angegeben werden, haben demgegenüber wenig Aussicht, zu einem Erfolg zu führen, da es ganz unwahrscheinlich ist, daß sich Reaktionen auf gewisse Pharmaka lediglich bei Basedowkranken finden sollten.

Die brauchbarste Methode zur Unterscheidung zwischen thyreotoxischen und vegetativ-nervösen Zuständen ist die Bestimmung des Grundumsatzes. Mit MORAWITZ und GRAFE bin ich der Ansicht, daß zum Bilde der Thyreotoxikosen nur solche Zustände gezählt werden sollten, bei denen eine Erhöhung des Grundumsatzes besteht. READ hat eine Formel angegeben, die es ermöglichen soll, die prozentuale Abweichung des Grundumsatzes von dem Sollumsatz am Krankenbett rasch zu ermitteln. Sie lautet in ihrer endgültigen Fassung: Die Abweichung des Grundumsatzes von der Norm =  $0,75$  (Pulsfrequenz pro Minute  $\div 0,74 \cdot$  Blutdruckamplitude) — 72. Nach UMBER werden bei Benutzung der READschen Formel befriedigende Werte erhalten, um sich ein brauchbares Urteil über erhöhten oder verminderten Grundumsatz zu verschaffen. Zu der gleichen Auffassung kamen ROSENBERG, BERTHEAU, HABS und KEMENY. Hingegen erfährt die Anwendung der READschen Formel durch

BÖGER und VOIT, HARTLEBEN, OLMES und NEUMANN eine Ablehnung. Gar zu oft wird es nicht notwendig werden, die Bestimmung des Grundumsatzes ausschlaggebend sein zu lassen. Denn bei der überwiegenden Zahl der Kranken wird bereits die genaue klinische Untersuchung für die Differentialdiagnose ausreichen. In zweifelhaften Fällen kann aber die Bestimmung des Grundumsatzes die Entscheidung bringen. MEANS empfiehlt, sich bei der Abgrenzung der vegetativen Neurosen von thyreotoxischen Zuständen der Wirkung des Jods auf den Grundumsatz zu bedienen. Ist eine Steigerung der Schilddrüsentätigkeit vorhanden, so sinkt der Grundumsatz gesetzmäßig, auch wenn er innerhalb der normalen Grenzen gelegen hat. Sind die Beschwerden rein nervöser Natur, so bleibt die Senkung des Grundumsatzes aus.

### Prognose.

Der Morbus Basedow muß als eine ernste Erkrankung angesehen werden. Dieses Urteil gründet sich nicht nur auf die Mortalitätsziffer, sondern in gleicher Weise darauf, daß auch die leichten Fälle und häufig gerade diese zu einem chronischen Verlaufe oder zu Rezidiven neigen. Die Höhe der Sterblichkeit wird sehr verschieden angegeben, weil die Basedowsche Krankheit in den einzelnen Ländern offenbar ungleichmäßig schwer verläuft und weil die Grenzen der Erkrankung von den einzelnen Klinikern verschieden weit gezogen werden. Am bekanntesten sind die Zahlen von A. KOCHER. Er berechnet die Mortalität auf 20—25% aller Fälle, wenn die an interkurrenten Krankheiten Verstorbenen mitgezählt werden. SATTLER nimmt eine Durchschnittsterblichkeit von 11%. KOCHER von 22%, LEISCHNER und MARBURG hingegen von 12—25% an. MACKENZIE stellt auf Grund von englischem Material ebenfalls eine Mortalität von 25% fest. Berücksichtigt man gleichzeitig die leichten und inkompletten Formen der Erkrankung, so sind die Mortalitätsziffern erheblich niedriger. Der akute Vollbasedow kann unter ständig fortschreitenden Erscheinungen in ziemlich kurzer Zeit zum Tode führen. Nach MACKENZIE und ALBERT KOCHER beträgt die Mortalität in diesen Fällen sogar 30—40%. Andererseits kann die Erkrankung gerade in jenen Fällen, die akut einsetzen und in kurzer Zeit ihre volle Intensität erreichen, gar nicht so selten zur völligen Ausheilung kommen. Aber weder der letale Ausgang noch die vollkommene Heilung ist bei dem akut entstandenen Vollbasedow der gewöhnliche Verlauf. Im allgemeinen geht er allmählich in ein chronisches Stadium über, aus dem heraus unter den verschiedensten Einflüssen sich erneut Exacerbationen entwickeln können, oder es bildet sich unter Zurücklassung einiger Restsymptome, von denen die Tachykardie wohl das häufigste ist, ein stationäres Stadium. Prognostisch besonders vorsichtig müssen die Erkrankungen, die mit Thymushyperplasie einhergehen, beurteilt werden. Fälle, die allmählich beginnen, nehmen im allgemeinen auch einen chronischen Verlauf. Die Mortalität ist hier mit etwa 10% anzugeben. Allerdings ist, worauf STERN besonders für das Basedowoid hingewiesen hat, auch eine vollkommene Heilung selten.

Der Tod bei der Basedowschen Krankheit ist am häufigsten die Folge einer Herzinsuffizienz. In zweiter Linie kommt eine akute Vergiftung durch das Schilddrüsensekret in Frage. Weiterhin kann der Tod durch interkurrente Erkrankungen vor allem infektiöser Natur, gegen welche der Basedowkranke eine besonders geringe Widerstandskraft besitzt, eintreten. Schließlich sind Basedowkranke durch sekundäre Erkrankungen, die mit dem Morbus Basedow in engen Beziehungen stehen, vor allem durch einen Diabetes mellitus oder durch eine Psychose sehr gefährdet. Das Einsetzen einer Psychose oder das Auftreten eines Ikterus ist prognostisch besonders ungünstig zu bewerten.



Der Verlauf der Erkrankung wird auch von gewissen physiologischen Vorgängen im Organismus beeinflusst. Das gilt einmal für die Menstruation. Sie kann, wie bereits erwähnt, die Krankheitssymptome periodisch verschlimmern. Die Einwirkung der Schwangerschaft wird von den Autoren verschieden beurteilt, ein Zeichen, daß ihr Einfluß auf die Erkrankung auch tatsächlich sehr verschieden sein kann. Patienten mit einem schweren floriden Basedow werden im allgemeinen nicht gravid werden. Tritt eine Schwangerschaft bei ihnen ein, so kann sie allerdings deletär wirken. Hingegen wird z. B. von A. KOCHER bestritten, daß bei leichteren Fällen der Einfluß der Gravidität gefährlich ist. Er ist im Gegenteil sogar der Ansicht, daß bei guter Pflege und ärztlicher Beobachtung die Gravidität auf den Verlauf der Erkrankung günstig wirkt. Allerdings wird von anderen Autoren der Eintritt einer Gravidität für schädlich gehalten. Darin aber besteht Übereinstimmung, daß das Stillen von einem sehr ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung sein kann und daß während einer Stillperiode häufig sogar bei Kranken, die als geheilt gegolten haben, Rezidive auftreten oder eine leichte Form der Erkrankung plötzlich einen schweren Verlauf nimmt.

Interkurrente Erkrankungen auch leichter Art sind, wie erwähnt, imstande, den Ablauf des Leidens zu verschlimmern. Der Infekt wirkt im gleichen Sinne wie die Erkrankung selbst (KOCHER). Als Folge von infektiös-toxischen Einwirkungen kann es aber auch zu degenerativen Vorgängen im Schilddrüsengewebe kommen. So lassen sich jene Fälle erklären, bei denen nach Ablauf schwerer interkurrenter Erkrankungen ein Zurückgehen der Basedowsymptome eingetreten ist. Die Besserung der Basedowschen Krankheit nach Behandlung von gynäkologischen Leiden oder nach Entfernung von lymphatischem Gewebe aus dem Nasenrachenraum dürfte in der Beseitigung einer ständigen Infektions- oder Intoxikationsquelle ihre Ursache haben.

A. KOCHER warnt vor der energischen Behandlung interkurrenter Erkrankungen bei der Basedowschen Krankheit, da Basedowkranke weder energische Kuren noch auch leichte operative Eingriffe vertragen. Es besteht die Gefahr, daß solche Kranke ganz akut zugrunde gehen (VAN LINDEN und DE BUCK).

Von großer Bedeutung ist, worauf vor allem v. NOORDEN hingewiesen hat, die soziale Lage des Kranken. Ist er wirtschaftlich imstande, sich lange körperlich zu schonen, hat er die Möglichkeit sich von allen körperlichen und geistigen Anstrengungen fernzuhalten, hat er die Mittel, sich klimatischen Kuren zu unterziehen, so sind die Bedingungen für die Heilung der Erkrankung wesentlich günstiger. Auch für die einzuschlagende Therapie ist, wie wir weiter unten sehen werden, die soziale Lage des Patienten von wesentlicher Bedeutung.

### Therapie.

Im Jahre 1897 führte EULENBURG auf dem Kongreß für innere Medizin aus, daß die Therapie des Basedow ein gesicherter innermedizinischer Besitz sei, höchstens mit einem Notausgang nach der chirurgischen Seite. 14 Jahre später erklärte KÜTTNER auf dem Chirurgenkongreß den Basedow für eine chirurgische Erkrankung, dessen Therapie die Frühoperation ist. Zwischen den beiden in diesen Grundsätzen zum Ausdruck kommenden Extremen bewegte sich die Therapie der Basedowschen Krankheit, es sei denn, daß der zur Behandlung des Leidens berufene Arzt sich auf den ganz nihilistischen Standpunkt EWALDS stellte und lediglich verordnete, was sicher nicht schadete. Seitdem die operative Therapie durch die interne Jodvorbehandlung ihre Hauptgefahren verloren hat, ist die Behandlung der Basedowschen Krankheit immer mehr Domäne der Chirurgen geworden, wenn sie auch nicht ihr ausschließlicher

Besitz ist und nicht sein darf. Selbst die französischen Internisten, die der chirurgischen Behandlung des Basedow sehr lange Zeit ablehnend gegenüber gestanden haben, bekennen sich in gesteigertem Maße zu ihr. Diese Änderung der Auffassung kommt in aller Deutlichkeit in den Worten von LABBÉ zum Ausdruck, die er auf dem französischen Kongreß für innere Medizin 1930 in Lüttich gesprochen hat: „Dans tous les pays la thérapeutique du goître exophthalmique s'oriente de plus en plus vers la chirurgie.“ Es wäre aber ein großer Irrtum, anzunehmen, daß nicht auch die interne Therapie durchaus wirksam sein kann, und deshalb ist bei weitem nicht jeder Basedowkranke dem Chirurgen zuzuführen. Von den Abgrenzungen der Indikationen soll noch die Rede sein.

Eine kausale Therapie zu treiben, wird nur selten Gelegenheit sein. Die Entfernung eines Neoplasmas der Schilddrüse, das zu den Erscheinungen einer Basedowschen Krankheit geführt hat, oder eines toxischen Adenoms im PLUMMERSchen Sinne, die Ausschaltung von Jod- oder Schilddrüsenpräparaten, wenn sie für die Auslösung der Erkrankung in Frage kommen, sind therapeutische Maßnahmen, die in das Bereich einer kausalen Therapie gehören. Hierher zu zählen ist auch die antiluetische Behandlung in jenen seltenen Fällen von Basedowscher Krankheit, die sich auf dem Boden einer Syphilis entwickelt haben. KÖHLER, ROSENFELD und BAUER haben über einschlägige Fälle berichtet.

In der überwiegenden Zahl der Fälle wird die Behandlung der Erkrankung symptomatisch sein. 3 Behandlungsarten kommen hier in Frage: 1. die interne Therapie, 2. die Bestrahlungsbehandlung, 3. die chirurgische Therapie.

Die interne Therapie umfaßt die psychische, diätetische, physikalische, klimatische und medikamentöse Behandlung. Bei einer Erkrankung, bei deren Auslösung und in deren Verlauf psychische Einflüsse eine so hervorragende Rolle spielen, ist auch der Psychotherapie eine besondere Stelle einzuräumen. Mit allen Mitteln muß die Beruhigung des Patienten erreicht, ihm das seelische Gleichgewicht wiedergegeben werden. Oft wird es notwendig sein, auf die kleinlichen alltäglichen Sorgen des Kranken einzugehen und bei ihrer Beseitigung wegweisend zu wirken. Ist die Erkrankung auf Grund eines psychischen Traumas oder durch andere psychische Spannungen entstanden, bestehen Beziehungen zu ehelichen Konflikten, zu geschlechtlichen Vorgängen, so müssen erst diese beseitigt werden. So kann es gelegentlich gelingen, einen Basedowkranken lediglich durch Psychoanalyse oder Psychotherapie zu heilen (MOOS, FRIEDMANN und KOHNSTAMM). Bei der Beurteilung eines derartigen Verfahrens ist aber zu bedenken, daß solche Fälle auch spontan ausheilen können, besonders wenn die seelischen Konflikte, die bei der Auslösung der Erkrankung eine Rolle spielten, ihr Ende gefunden haben. Zur Ruhigstellung des Kranken gehört es auch, daß körperliche und geistige Arbeit weitgehend eingeschränkt wird. In schweren Krankheitsfällen ist Bettruhe erforderlich bei gleichzeitiger Entfernung des Patienten aus der häuslichen Umgebung. Die Behandlung wird am besten im Krankenhaus durchgeführt. Auch die günstige Wirkung mancher Sanatorien und Kurorte ist durch die seelische Beeinflussung der Kranken zu erklären.

Gestattet es die soziale Lage des Kranken, so ist eine Liegekur in einem Höhenkurort von etwa 1000 m sehr zu empfehlen. Der Basedowiker fühlt sich in den Höhenlagen von 1000 m erheblich wohler als in der Tiefebene oder im Hochgebirge. Die kühle Gebirgsluft wird von den Patienten besonders angenehm empfunden. Der Aufenthalt an der See wird dagegen im allgemeinen schlecht vertragen und wirkt häufig sogar ungünstig. Besonders aus der hohen Tatra werden gute Erfolge berichtet (GUHR). Neuerdings sind auch in den schlesischen Bergen günstige Einwirkungen beobachtet worden (COHN in Kudowa). Worin

die Wirkung der Klimatherapie besteht, vermögen wir nicht zu erklären. Nach GUHR beruht sie auf der Erschwerung der Sauerstoffaufnahme und Erleichterung der  $\text{CO}_2$ -Abgabe, sowie dem gleichzeitigen Abfall des Grundumsatzes in der Höhenluft. In einer Reihe von leichteren Fällen wird durch diese Behandlung eine günstige Wirkung, oft sogar eine vollständige Heilung, erzielt werden können. Besonders empfehlenswert ist sie auch für Kranke, die nach einer Schilddrüsenoperation noch der Erholung bedürfen. Allerdings muß der Kuraufenthalt für eine Dauer von 6 Wochen bis 3 und mehreren Monaten angesetzt und in den darauffolgenden Jahren noch zwei- bis dreimal wiederholt werden (GUHR). Voraussetzung ist, daß der Kranke sich der Kur ohne materielle Sorgen hingeben kann. Denn ist der Kuraufenthalt nur unter großen geldlichen Opfern möglich, so wird der Patient niemals die seelische Ruhe gewinnen, die für seine Gesundung notwendig ist, und die Behandlung wird schaden und nicht nützen. LAX empfiehlt als Ersatz für die Höhenkur eine Behandlung in der Unterdruckkammer.

Sehr wesentlich für eine erfolgreiche Behandlung ist die Sorge für genügenden Schlaf. Mit der Verabreichung von Schlafmitteln braucht man nicht sparsam zu sein. Die Kleidung der Basedowkranken sei leicht und luftig, ebenso die Bedeckung der bettlägerigen Patienten. Großer Wert soll auf die Ernährung Basedowkranker gelegt werden. Die Ernährung des Basedowkranken muß zwei Ziele verfolgen: Sie muß kalorienreich sein, um den Gewichtsverlust des Kranken zu kompensieren und eine Gewichtszunahme herbeizuführen, und sie muß alle diejenigen Stoffe weitgehend zurückdrängen, die geeignet sind, die Funktion der Schilddrüse anzuregen. EPPINGER empfiehlt, 40—45 Kalorien pro Kilogramm Körpergewicht zu geben, ohne daß die so bemessenen Nahrungsmengen als Mastkur zu wirken brauchen. Man hatte früher geglaubt, daß es notwendig sei, den gesteigerten Eiweißumsatz des Basedowikers durch gesteigerte Eiweißzufuhr auszugleichen. Dieser Gedanke stellte sich als falsch heraus, da eiweißreiche Kost den Stoffwechsel steigert (FALTA, PORGES und PRIBRAM). Hingegen läßt sich durch eine sehr eiweißarme aber kohlehydratreiche Kost der gesteigerte Eiweißumsatz wieder auf die Norm senken (RUDINGER). Auch BOOTHBY und SANDIFORD haben bei Basedowkranken das Stickstoffgleichgewicht um so leichter erzielen können, je eiweißärmer und je kohlehydrat- und fettreicher die Kost war. Man wird deshalb den Basedowikern eine reichliche Kost geben, die eiweißarm ist und vorwiegend aus Fetten und Kohlehydraten besteht.

BLUM verlangt vollkommene Fleischabstinenz, weil die Giftstoffe, die nach seiner Ansicht die Basedowsche Krankheit erzeugen, aus den Extraktivstoffen des Fleisches stammen. Er gibt eine gemischte Kost mit viel Gemüse, 1 bis 2 Liter Milch täglich, dazu Tierblut in Form von 40 Tabletten Hämokrinin. Auch HERZFELD und KLINGER haben mit dieser Therapie gute Erfolge erzielt. Noch weiter geht FRANK auf Grund der Untersuchungen von REID HUNT, daß Fütterung mit Eigelb und Eiweiß, Milch, Käse und anderen Fetten Mäuse gegen Acetonitril wehrloser machen, während Fütterung mit Hafermehl, Reis, Leber, Niere und Fleisch den Tieren die gleiche Immunität gegen Acetonitril verleiht wie Schilddrüsen-eiweiß. FRANK schließt daraus, daß Milch, Eier und Fette die Aktivität der Schilddrüse herabsetzen und schlägt deshalb vor, die Basedowkranken mit Milch, Sahne, Eiern, Käse und Fetten sehr kalorienreich zu ernähren und neben der Fleischabstinenz auch noch eine weitgehende Einschränkung der Zerealien durchzuführen. 2 Liter Milch und  $\frac{1}{2}$  Liter Sahne sollen täglich verabreicht werden, eine Fettmenge, die nach meinen Erfahrungen von Basedowkranken allerdings nicht immer vertragen wird.

In den letzten Jahren haben die Anschauungen über die Ernährung bei der Basedowschen Krankheit eine gewisse Änderung erfahren. HANS CURSCHMANN



hat darauf hingewiesen, daß unter der Wirkung der Kriegskosten, die infolge des Eiweiß- und Fettmangels sehr kalorienarm war, eine Abnahme der Morbidität und der Schwere der Basedowschen Krankheit eingetreten ist. Eine Steigerung der Funktion der Schilddrüse wird daher nach HANS CURSCHMANN nicht nur durch das Fleisch, sondern auch durch das Fett und die übermäßige Kalorienzufuhr herbeigeführt. MORAWITZ hält es für falsch, den erhöhten Verbrauch durch eine Steigerung der Nahrungszufuhr zu kompensieren. Nach den Erfahrungen von HERMANN LANGE erscheint es vielmehr empfehlenswert, Perioden knapper Ernährung einzuschieben, da sie auf das Körpergewicht und den Grundumsatz günstig wirken. Auch die Fettzufuhr muß niedrig gehalten werden (ABELIN). Eine eiweiß- und fettarme Kohlehydratkost mit Einschlebung mehrtägiger Perioden kalorienärmerer Ernährung, an denen nur etwa 1200 Kalorien täglich verabreicht werden, ist nach MORAWITZ und KOMMERELL die geeignete Kost für den Basedowkranken. BIRCHER und THOENES geben ebenfalls eine knappe eiweiß- und fettarme Kohlehydratkost. Das optimale Verhältnis der Hauptnährstoffe ist  $E : F : KH = 1 : 1,5 : 9$  (HERMANN LANGE). Eigene Erfahrungen über die kalorienarme Kost bei Basedowkranken fehlen mir. Hingegen bin ich immer mit einer kalorienreichen Ernährung, die viel Kohlehydrate aber auch reichlich Fett enthielt und eiweiß- besonders fleischarm war, gut ausgekommen und habe in einer Reihe meistens mittelschwerer Fälle, die lediglich mit Ruhe und Diät behandelt worden sind, wesentliche Besserungen mit Gewichtszunahmen und Grundumsatzsenkung gesehen.

BALINT hat versucht, durch eine besondere Kostform dem Organismus die Muttersubstanz des Thyroxins, die nach seiner Ansicht, den Forschungen KENDALLS entsprechend, das Tryptophan ist, zu entziehen. Als Grundlage für seine Diät wählte er den tryptophanarmen Mais. In der Reihe der eiweißhaltigen Nahrungsmittel ist auch der Roggen und die Kartoffel arm an Tryptophan. Ebenso enthalten grünes Gemüse und Obst wenig Tryptophan. In die Klinik hat sich die BALINTsche Diät nicht einführen können. Der Hauptgrund dürfte darin zu suchen sein, daß durch die Untersuchungen von HARRINGTON den Vorschlägen von BALINT sehr bald die Grundlage entzogen worden ist. W. KÖNIG setzt sich für eine Ernährung der Basedowkranken ein, welche das Säure-Basengleichgewicht im Organismus nach der basischen Seite hin verschieben soll, da infolge der übermäßigen Inanspruchnahme der Alkalireserve bei körperlicher Arbeit von Basedowikern die Gefahr einer Erschöpfung der Alkalireserve besteht. GERSON will mit seiner Diät durch Umstimmung der Basedowkonstitution eine Heilung der Erkrankung erreicht haben. Gegenüber diesen therapeutischen Vorschlägen ist zu sagen, daß eine Änderung des Säure-Basengleichgewichtes gegenüber den Regulationsmechanismen des Organismus auf diätetischem Wege kaum zu erzielen ist (MORAWITZ).

Für die Elektrotherapie der Basedowschen Krankheit hat sich vor allem CHVOSTEK sen. eingesetzt. Auch EPPINGER hat gute Erfolge von der Galvanisation gesehen, ebenso PORTRET und HELIE. Der Grundumsatz kann im Verlaufe der Behandlung eine weitgehende Senkung erfahren (LABBÉ). Technisch ist sie so durchzuführen, daß die Anode am Sternum, die Kathode hinter dem Kieferwinkel aufgesetzt wird. Man schleicht langsam mit dem galvanischen Strom auf 1—2 M.A. ein und läßt täglich 2—4 Minuten durchströmen. Auch Querdurchleitung ist vorgeschlagen worden. Hierzu werden zwei Plattenelektroden zu beiden Seiten der Struma aufgesetzt. Dann wird mit dem Strom langsam ein- und ausgeschlichen bis 2—3 M.A. für 2—3 Minuten. Schließlich werden die Pole gewendet und die Prozedur noch einmal wiederholt. LOEBEL galvanisiert die Gegend des Sympathicus. Die Elektrotherapie muß über Monate durchgeführt werden. Der Wert der Faradisation ist nur gering (KRAUS).

Von hydrotherapeutischen Maßnahmen schätze ich ebenso wie BAUER und EPPINGER den Kühlschlauch oder die Eiskrawatte, täglich für 2—4 Stunden auf die Schilddrüse appliziert, außerordentlich. Die Kälteeinwirkung wird von den Kranken selbst sehr angenehm empfunden. Die vasculären Erscheinungen werden günstig beeinflußt. Eingreifende hydriatische Prozeduren sind zu vermeiden, da sie im allgemeinen sehr schlecht vertragen werden. Höchstens kommen prolongierte halbwarme Bäder in Frage.

Was die medikamentöse Behandlung der Basedowschen Krankheit anbetrifft, so seien zunächst diejenigen Stoffe erwähnt, die eine spezifische Wirkung auf die Erkrankung besitzen oder in der Vorstellung einiger Autoren besitzen sollen. Von dem Gedanken getragen, daß bei der Basedowschen Krankheit im Blute ein Gift kreist, welches vielleicht durch einen Stoff neutralisiert werden könnte, der im Blute von Myxödematösen zirkuliert, injizierten BALLET und ENRIQUEZ den Basedowkranken das Serum von Hunden, denen die Schilddrüse operativ entfernt worden war. Die Behandlung soll erfolgreich verlaufen sein. Unter den gleichen Gesichtspunkten schlug BURGHART vor, Basedowiker mit dem Blute von Myxödematösen zu behandeln.

In das Gebiet der Serumtherapie gehört auch die von MÖBIUS inaugurierte Behandlung mit Antithyreoidin. MÖBIUS veranlaßte im Jahre 1901 MERCK, ein Serum thyreoidektomierter Hammel darzustellen, weil er ähnlich wie BALLET und ENRIQUEZ glaubte, daß der Schilddrüsenberaubte Organismus Schutzstoffe bildet, durch welche das Basedowgift paralysiert werden könnte. Das Antithyreoidin-MÖBIUS wird entweder als Serum injiziert oder in Tablettenform, aus eingedicktem Serum gewonnen, dargereicht. Eine Reihe von Autoren berichteten über einen Rückgang der klinischen Symptome, über Besserung des Allgemeinbefindens und bei genügend hoher Dosierung auch über Dauererfolge. Später wurde der Wert des Antithyreoidins von CHVOSTEK und GOLDSCHNEIDER angezweifelt. Besonders CHVOSTEK weist darauf hin, daß neben der sehr fraglichen Wirkung auch die in einzelnen Fällen beobachteten Nebenerscheinungen, wie Sodbrennen, Kopfschmerzen, Herzarrhythmie, Apathie, Hautjucken und der hohe Preis des Mittels, gegen seine Verwendung sprechen. Neuerdings haben sich H. SCHLESINGER, RAAB und vor allem UMBER wieder für das Antithyreoidin eingesetzt. GRAWITZ berichtet aus der UMBERSCHEN Abteilung über elf mit Antithyreoidin behandelte Kranke, von denen sich zwei refraktär verhielten, neun aber eine günstige Einwirkung auf den Allgemeinzustand und Absinken der Grundumsatzerhöhung zeigten. Allerdings ist eine höhere Dosierung des Präparates notwendig, als es bisher üblich war. GRAWITZ empfiehlt 5—10 ccm Serum per os oder 2—4 Tabletten Antithyreoidin „stark“. Die Medikation muß längere Zeit hindurch fortgesetzt werden, und zwar am besten in Intervallen, da eine neu einsetzende Darreichung größerer Mengen des Präparates besonders wirksam zu sein scheint. Die Tatsache, daß nach Aussetzen des Mittels der Grundumsatz wieder ansteigt, stellt nach GRAWITZ-UMBER gerade einen Beweis für den Hormoncharakter des Antithyreoidineffektes dar, entsprechend der Wirkung des Pituitrins beim Diabetes insipidus, der Insulintherapie des Diabetes mellitus und der hormonalen Substitutionstherapie überhaupt.

LANZ empfiehlt, die Milch schilddrüsenloser Ziegen in Mengen von mindestens einem halben Liter täglich Monate hindurch trinken zu lassen. CHVOSTEK und SCHLESINGER konnten mit dieser Therapie keine Erfolge erzielen. Das Rodagen ist ein Milchpräparat, das zu gleichen Teilen aus getrockneter und pulverisierter Milch thyreoidektomierter Ziegen besteht und von BURGHART und BLUMENTHAL angegeben worden ist. Auch die mit dem Rodagen gemachten Erfahrungen sind nicht geeignet, seine Anwendung zu empfehlen.

BEEBE, KOCHER, KOLLE und ROGERS stellten Schilddrüsenimmuneren her, und zwar wurden sie von KOLLE und KOCHER durch Injektion der ganzen Basedowstrumastanz von Menschen, von BEEBE und ROGERS durch Injektion der aus der Basedowschilddrüse isolierten Globuline und Nukleoproteide oder auch aus dem Blute von Tieren, die durch Injektion von Globulin normaler Schilddrüsen behandelt waren, gewonnen. Die Resultate der cytotoxischen Serumtherapie sollen in einer Anzahl von Fällen sehr gut gewesen sein (KOCHER). Auch in der französischen Literatur finden sich Beobachtungen über die günstige Wirkung der Einverleibung von Schilddrüsenimmenserum beim Basedow (COULAND und SUAN).

Organpräparate haben bei der Behandlung der Basedowschen Krankheit ebenfalls Verwendung gefunden in der Annahme, daß sie auf dem Umwege über andere innersekretorische Drüsen imstande sind, die Funktion der Schilddrüse zu beeinflussen. MIKULICZ hat die Thymusmedikation empfohlen, von der Vorstellung ausgehend, daß Thymus und Thyreoidin sich antagonistisch zueinander verhalten und daß der Thymus eine dämpfende Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion ausübt. MÖBIUS glaubt nicht an die Beeinflussung durch Thymuspräparate, EPPINGER hält sie in den von ihm als sympathikotonisch angesehenen Fällen für wirkungsvoll. Neuerdings schlagen BOENHEIM und LIEBESNY eine kombinierte Jod-Thymusbehandlung vor. Nach LIEBESNY fehlen Jodschädigungen bei gleichzeitiger Thymusdarreichung vollständig. Thymuspräparate allein haben keinen Einfluß auf den Grundumsatz, gemeinsam mit Jod setzen sie den Grundumsatz herab. ALB. KOCHER, der bei der Thymusbehandlung etwa in der Hälfte der Fälle Besserung sah, empfiehlt das Thymin BEEBE, von dem er täglich 2—6 Tabletten à 0,6 g in Perioden von 3—4 Wochen sehr lange Zeit gegeben hat. Versuche mit Schilddrüsenpräparaten, die vereinzelt gemacht wurden, sind strikt abzulehnen. Basedowkranken, bei denen einzelne Symptome auf eine gestörte Keimdrüsenfunktion hinwiesen, wurden öfters Ovarialpräparate dargereicht (KOSLOWSKY). Eine Wirkung konnte ich niemals beobachten, ebensowenig von Hypophysenpräparaten. Nach SHAPIRO und MARINE soll Nebennierenrindensubstanz einen günstigen Effekt haben. In Fällen mit Glykosurie gab KOCHER mit Erfolg Pankreaspräparate.

Von erheblich größerem Werte ist die Insulinbehandlung der Basedowschen Krankheit. Sie ist in Deutschland besonders von P. F. RICHTER empfohlen worden. Ich erwähne sie im Rahmen der spezifischen Therapie, aber nur, weil das Insulin ein Organpräparat ist. An eine spezifische Wirkung des Insulins glaube ich nicht. Ich verwende es regelmäßig zur Vermeidung eines weiteren Gewichtssturzes und zur Steigerung des Körpergewichtes. Dieses Ziel ist auch meistens mit Hilfe des Insulins zu erreichen. RICHTER gab zweimal täglich 2½ bis 5 Einheiten für längere Zeit und sah Struma, Tachykardie, Schweiß und Unruhe bei allmählicher Gewichtszunahme verschwinden. LÉPINE, PARTURIER und LUNDBERG berichten ähnliches. RICHTER glaubt übrigens, daß die günstige Wirkung des Insulins auf seinem Antagonismus gegenüber dem Thyroxin beruht. Nach MEYER senkt das Insulin den Grundumsatz, nach VEIL werden auch die Blutjodwerte niedriger. Ich selbst ziehe größere Dosen vor und verabreiche bis zweimal 20 oder dreimal 10—15 Einheiten.

In diesem Zusammenhange sei die Behandlung der Basedowschen Krankheit mit Tierblutinjektionen erwähnt. Sie leitet sich von der Anschauung BLUMS her, daß dem Blute des gesunden Menschen eine Kraft innewohnt, die imstande ist, das beim Basedow zirkulierende hypothetische Gift unschädlich zu machen. BLUM selbst hat empfohlen, den Basedowkranken Trockenblut in Tablettenform als Hämokrinin zuzuführen. BIER und ZIMMER injizierten 3—5 ccm frisches Tierblut, und zwar Hammel- und Rinderblut abwechselnd in 2—4 Injektionen.



Die zweite Injektion ist eine Woche nach der ersten zu machen. Nach Verlauf von mehreren Wochen können, wenn notwendig, weitere Injektionen vorgenommen werden. BIER berichtet über 221 Fälle, die nach diesem Verfahren behandelt worden sind, und zwar mit einem größeren Erfolg als durch einen operativen Eingriff. Auch KLEWITZ berichtet über gute Erfolge mit der Tierblutbehandlung. HIS hingegen sah bei 18 behandelten Fällen 17 Versager. RAHM hat ebenfalls nur Mißerfolge bei der Behandlung mit Tierblutinjektionen gesehen. Ich selbst besitze keine Erfahrungen mit dieser Therapie. Später hat BLUM versucht, den im Blute Gesunder vorhandenen Schutzstoff gegen Schilddrüsenvergiftung darzustellen und mit ihm eine Neutralisierung des Thyroxins in der Blutbahn oder an der Zelle zu erreichen. Er nannte den von ihm gefundenen Schutzstoff, der kein Lipoid ist, Schilddrüsenkatechin. BAUMANN und HERZFELD haben mit diesem Körper, der sich als Tyronorman im Handel befindet, bei der Behandlung der Basedowschen Krankheit gute Erfolge erzielt. Die Therapie muß sich über eine lange Zeit ausdehnen. Allerdings sinkt der Grundumsatz ebenso wenig wie die Pulsfrequenz.

Die Zahl der Medikamente, die, rein symptomatisch gegeben, bei der Basedowschen Krankheit Verwendung finden, ist groß. Fast immer wird es nötig sein, zur Linderung der nervösen Überreizbarkeit Beruhigungsmittel zu verabreichen. Brom- und Baldrianpräparate sind am meisten zu empfehlen, in Form von Mixtura nervina, Adalin, Baldriandispert, Baldrinorm, Hovaletten usw. Brom kann in Dosen bis zu 3 g gegeben werden. Ist der Schlaf schlecht, so verteilt man das Brom so, daß auch abends eine größere Dosis genommen wird. Ist der Schlaf normal, so verabreicht man das Präparat in 3 Tagesdosen. Ein Zusatz von Codein ist instande, die Bromwirkung erheblich zu steigern. Ich gebe es gern in der Form: Cod. phosph. 0,2, Mixt. nerv. F. M. ad. dos. I. 3mal 1 Eßl. tgl. Auch Abasin bewährt sich nach meinen Erfahrungen. BANSI und KRETZSCHMAR empfehlen das Neodorm, das allerdings am besten in Kombination mit kleinen Joddosen, 3mal 1 Tropfen einer 5%igen Kali jodat.-Lösung (1 Tropfen entsprechend 2,02 mg Jod) gereicht werden soll.

Hingegen wirken Narcotica schlecht und sind daher zu vermeiden. Ebenso sind die Antineuralgica, das Natrium salicylicum, das Antipyrin und Phenacetin, die besonders von den Franzosen verabfolgt werden, zu entbehren. Das Brom ist in jedem Falle wirksamer.

Zu den Nervina zählt EPPINGER auch die Arsenpräparate, die er besonders in chronischen Fällen verwendet, bei denen eine monatelang anhaltende Besserung immer wieder mit schlechtem Befinden abwechselt. MENDEL empfiehlt Atoxyl mit Jodnatrium zusammen (Atoxyl 1,0, Natr. jodat. 4,0, Aqu. dest. ad 20,0) in Mengen von 1 ccm intravenös, zunächst täglich, später mit Pausen. ROHRBÖCK berichtet über gute Erfolge mit Jod-Atoxyl. Auch in Form von Trinkkuren kann Arsen gegeben werden (Dürkheimer Maxquelle, LEVICO, RONCEGNO). Eine gewisse Bedeutung kommt dem Arsen wohl auch aus dem Grunde zu, weil es den Stoffansatz fördert, den Grundumsatz herabsetzt und im respiratorischen Stoffwechselversuch den Schilddrüsenpräparaten entgegenwirkt (LIEBESNY und VOGL, KOWITZ). Hingegen wird bereits von TROUSSEAU vor der Eisenmedikation bei Basedowikern gewarnt, da Eisen sehr leicht die Tachykardie steigern kann.

Auch dem Chinin wird eine dämpfende Wirkung auf den gesteigerten Stoffwechsel zugeschrieben (KLEINSCHMIDT). Besonders in der Form des Chininum hydrobromicum (3mal 0,05—0,2 g täglich) ist es schon in der älteren Literatur warm empfohlen worden (TRAUBE, FRIEDREICH, BÄUMLER). SCHLESINGER verwendet eine Kombination von Arsen und Chinin (Natr. arsenicos. 0,03, Chinin

mur. 3,0, Mass. pilul. q. s. f. pilul. Nr. 60. tgl. 3 Pillen). Von der Bedeutung des Chinins bei der Behandlung der Herzstörungen wird später die Rede sein.

Nachdem durch die Untersuchungen von CHIARI und FRÖHLICH festgestellt war, daß Calcium die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems herabsetzt, schien es zur Behandlung der Basedowschen Krankheit geeignet zu sein. EPPINGER sah von 3—5g Calcium lacticum pro die sehr günstige Wirkungen. BAUER gibt Calc. bromat. 10,0: 200,0 2—3 Eßlöffel tgl. oder Afenil intravenös, wenn Calcium vom Magen nicht gut vertragen wird. MÜLLER und SAXL erzielten mit intramuskulären Injektionen von Chlorcalciumgelatine (Calcine MERCK) wesentliche Besserungen.

Wegen der bei der Basedowschen Krankheit gesteigerten Phosphorausscheidung wurde von TRACHEWSKY das Natrium phosphoricum empfohlen. Nach TH. und A. KOCHER ist seine Wirkung oft sehr auffällig, beruht jedoch nicht etwa nur auf dem Phosphorersatz, sondern es scheint einen gewissen antagonistischen Effekt gegenüber dem Jod zu besitzen. Die zu verwendenden Mengen betragen 6 g täglich. Man kann Natr. phosph. auch in Kombination mit Mixt. nerv. reichen: Natr. phosph. 12,0, Mixt. nerv. F. M. ad. dos. I. 2 3mal 1 Eßl. tgl. Vielleicht wird auch die bei der Basedowschen Krankheit gestörte Resynthese des Glykogens bei einem Angebot größerer Mengen von Phosphor erleichtert. LOEPER und OLLIVIER geben das Natriumborat in Mengen von 2—3 g in 5%iger wässriger Lösung entweder per os oder als Klysma.

Besonders in England werden die Belladonnapräparate viel verwendet. Ihre Wirksamkeit beruht auf ihrem hemmenden Einfluß auf das autonome Nervensystem. Aber bereits MÖBIUS hat darauf hingewiesen, daß sie in England zu wirken scheinen, während in Deutschland keine Effekte mit ihnen zu erzielen sind. EPPINGER wendet das Atropin gegen Oppressionsgefühl, Atemnot, Schweißausbrüche, Erbrechen und Diarrhöen an. Bei Tachykardie ist ein Einfluß nicht zu erwarten. Mit Mengen von 0,00025 g Atropin. sulf. 2—3mal täglich kommt man meistens aus. GOWERS, der besonders für die Anwendung der Belladonna eingetreten ist, gab das Präparat in der Form der Tinct. Belladonn. 0,3 jede Stunde, später außerdem noch 3—4mal 0,9 p. d. und ließ es in steigenden Dosen bis zur Grenze der Verträglichkeit langsam nehmen.

Bereits im Jahre 1855 wurde das Ergotin von WILLEBRAND in die Therapie der Basedowschen Krankheit eingeführt. WILLEBRAND glaubte, daß dieser Körper durch Kontraktion der Schilddrüsengefäße eine Verkleinerung der Struma und eine Verminderung ihrer Sekretion herbeiführt. Ein Erfolg schien allerdings nur solange vorhanden zu sein, wie das Präparat gegeben wurde. WINTERNITZ gab das Ergotin zusammen mit Chinin: Ergot. 5,0 Chinin, sulf. 5,0 Mass. pilul. q. s. u. f. pilul. Nr. 50. 2—4 Pillen täglich. Zu den Mutterkornpräparaten gehört auch das Ergotamin. Es wurde als Reinalkaloid der Mutterkorndroge im Jahre 1918 von STOLL dargestellt. PORGES und ADLERSBERG führten es in die Behandlung der Basedowschen Krankheit ein. Das Ergotamin schien besonders dazu geeignet, weil es die Endigungen des Sympathicus lähmt, dem Adrenalin entgegengesetzt wirkt (ROTHLIN) und auch den Grundumsatz herabsetzt (MERKE, HALDER). Im allgemeinen verwendeten PORGES und ADLERSBERG als Einzeldosis 0,5 ccm ( = 0,25 mg) und gaben dieses Quantum 2—3mal täglich subcutan. Bei der subcutanen Applikation dieser Mengen wurden in einzelnen Fällen unangenehme Nebenerscheinungen, wie Herzpalpitationen, Präkordialangst, Kopfschwindel und Übelkeit, beobachtet. Dosen von 0,3 ccm wurden dann aber anstandslos vertragen. Andererseits mußten aber auch bis zur Erreichung einer Wirkung Dosen von 1 ccm pro Injektion gegeben werden. Nach peroraler Verabreichung in Tabletten zu 1 mg wurden niemals irgendwelche unerwünschte Nebenerscheinungen beobachtet. Bei

kardialer Dekompensation ist das Mittel nicht zu verwenden. Die meisten von PORGES und ADLERSBERG behandelten Patienten zeigten eine deutliche Besserung der Allgemeinerscheinungen. Das Gewicht nahm zu, der Grundumsatz, die Halsweite, die allgemeine Unruhe ging zurück, und die Pulsfrequenz zeigte eine deutliche Verminderung. Auch die Augensymptome wurden günstig beeinflußt. Nach Aussetzen der Ergotaminbehandlung, manchmal nach Wochen, manchmal erst nach Monaten, kommt es zu einem Rezidiv. Ein Heilmittel ist also das Ergotamin nicht. Ich habe das Ergotamin sehr häufig verwendet und oft eine Wirkung auf die Pulsfrequenz beobachtet. STAEHELIN, MERKE und RÜTZ haben ebenfalls gute Erfahrungen mit dem Präparat gemacht. MERKE und RÜTZ empfehlen es besonders zur Vor- und Nachbehandlung bei der Operation. H. SCHLESINGER hat häufig unangenehme Nebenerscheinungen gesehen und mahnt deshalb zur Vorsicht bei der Verwendung des Ergotamins. Bei längerer Behandlung sind auch schon schwere Gefäßschäden beobachtet worden (PLATT, SCHÖNBAUER). Immerhin haben PORGES und ADLERSBERG 12 Basedowkranke durch wiederholte Ergotaminkuren rezidivfrei gehalten.

Das umstrittenste Kapitel in der gesamten Basedowtherapie ist gegenwärtig die Jodfrage. Dabei gehört das Jod zu den ältesten Mitteln, die bei der Basedowschen Krankheit Verwendung gefunden haben. Gewisse Meerespflanzen haben als Volksheilmittel gegen den Kropf immer eine Rolle gespielt. Die Schule von SALERNO hat im 12. Jahrhundert bereits die Schwammasche als Kropfmittel empfohlen, allerdings auch bereits die Lehre angefügt, daß große und gefäßreiche Kröpfe nicht mit Meerschwamm zu behandeln sind. Nur kurze Zeit nach der Entdeckung des Jods durch COURTOIS im Jahre 1812 wurde dieses Element auch in zahlreichen Meerespflanzen nachgewiesen und von STRAUB als der wirksame Bestandteil dieser Pflanzen bei der Behandlung des Kropfes erklärt. In der Mitte des vorigen Jahrhunderts ist die Jodtherapie des Kropfes sehr verbreitet gewesen. Die Erkenntnis von der Sonderstellung der Basedowstruma unter den Kröpfen war noch nicht Allgemeingut ärztlichen Wissens, konnte es auch nur schwer sein. Ob das Jod lediglich zur Behandlung des Kropfes benutzt worden ist, vermögen wir heute nicht zu sagen. Wahrscheinlich aber sind sämtliche Schilddrüsenerkrankungen mit Jod behandelt worden. Die Erfolge können nicht schlecht gewesen sein. Denn sonst wäre es unverständlich, daß die Therapie sich so lange gehalten hat. Zwar hat es auch damals schon warnende Stimmen gegeben. TROUSSEAU nennt das Jod „un médicament périlleux“, das alle Basedowerscheinungen steigert. Auch MÖBIUS hält das Jod beim primären Basedow für gefährlich, beim sekundären Basedow können jedoch mit der Behandlung gute Erfolge erzielt werden. Erst durch die Autorität TH. KOCHERS und seine strikte Ablehnung jeder Jodtherapie wurde der Jodbehandlung der Basedowschen Krankheit für längere Zeit ein Ende bereitet. EWALD, FR. MÜLLER, KREHL kommen ebenfalls zu einer vollständigen Ablehnung. CHVOSTEK hat später, wie er in seiner Monographie angibt, günstige Erfolge von kleinen Joddosen gesehen und empfiehlt, wieder der Jodbehandlung näher zu treten.

Im Jahre 1920 berichtete E. NEISSER über seine Erfahrungen mit der Jodbehandlung der Thyreotoxikosen. Seit dieser Zeit begann sich die Einstellung gegen die Jodtherapie des Basedow allmählich wieder zu ändern. NEISSER gab von einer 5%igen Jodkalilösung dreimal täglich 2—5 Tropfen und steigerte die Dosis bis auf dreimal 10—20—30 Tropfen. Bei dieser Dosierung betragen die verabreichten Jodmengen zwischen 5 und 55 mg pro Dosis. Geeignet für die Jodtherapie sind nach NEISSER Patienten, bei denen die Krankheit schon längere Zeit bestanden hat, ein Gewichtssturz bereits eingetreten ist und bei denen die kardiovaskulären Erscheinungen wie auch die Kropf- und die Augensymptome nicht besonders stark ausgeprägt sind. LOEWY und ZONDEK haben



die Angaben NEISSERS bestätigt. Sie stellten bei täglicher Verabreichung von wenigen Milligrammen von Jodkali innerhalb weniger Wochen ein Absinken des abnorm gesteigerten Erhaltungsumsatzes bis nahezu 30%, unter Umständen bis zu normalen Werten fest. Die Arbeiten fanden zunächst wenig Beachtung. Erst nachdem PLUMMER und BOOTHBY die Jodbehandlung des Basedow als präoperative Maßnahme empfohlen hatten, ist diese Therapie in weitem Maße zur Anwendung gelangt. PLUMMER und BOOTHBY stützten sich auf die klassischen Untersuchungen von MARINE und LENHART, die bereits vor 20 Jahren nachgewiesen hatten, daß der Jodgehalt der Schilddrüse mit zunehmender Hyperplasie abnimmt, Jodzufuhr hingegen bei der Basedowstruma unter Jodaufnahme zu einer Involution des Kropfes und zur Kolloidspeicherung führt.

In großen Beobachtungsreihen konnten PLUMMER und BOOTHBY zeigen, daß die Zufuhr von Jod in Dosen, die bis dahin als ungewöhnlich groß angesehen werden mußten, imstande ist, die Erscheinungen der Basedowschen Krankheit außerordentlich günstig zu beeinflussen. Die Wirkung der Jodzufuhr zeigt sich darin, daß die Kranken ruhiger werden, Erbrechen und Durchfälle hören schlagartig auf, und das Herzjagen geht zurück. Die Gewichtsabnahme sistiert. Häufig tritt eine nicht unerhebliche Gewichtszunahme ein. Die Konsistenz der Schilddrüse verändert sich, das Organ wird härter, meistens auch kleiner, und das starke Pulsieren läßt nach. Der Grundumsatz wird niedriger und nähert sich der Norm. Besonders bei den schweren gastrointestinalen und nervösen Störungen sind die Joddosen von erstaunlich rascher Wirkung. Allerdings läßt sich nach PLUMMER und BOOTHBY eine Heilung bei der Erkrankung durch Jod allein nicht erreichen. Vielmehr treten bei zu langer Behandlung Rezidive auf. Der Grundumsatz steigt wieder an, die Basedowsymptome verschlimmern sich rasch, und unter allerschwersten Erscheinungen kann der Tod eintreten. Deshalb muß, wenn das Optimum der Remission erzielt ist, die Operation vorgenommen werden, und die Jodtherapie ist lediglich als präoperative Maßnahme erlaubt. Dieses Optimum ist nach 10—14 Tagen, oft aber erst nach 3 Wochen erreicht.

PLUMMER und BOOTHBY verwenden die in Amerika offizinelle LUGOLSche Lösung (Jod 5,0, Jodkali 10,0, Aqua dest. ad 100,0) und gaben davon täglich 5—15 Tropfen. Die Dosis kann auch noch gesteigert werden. In Milligrammen Jod ausgedrückt beträgt nach BOOTHBY jetzt die Anfangsgabe 68 mg Jod und steigert sich auf eine Tagedosis von 100—300 mg. Gelegentlich gibt BOOTHBY sogar vorübergehend 1 g Jod täglich.

Nach Ansicht der amerikanischen Autoren ist nicht jeder Basedow für die Jodbehandlung geeignet. Gerade das unterschiedliche Verhalten der Thyreotoxikosen gegenüber dem Jod hat ja Veranlassung dazu gegeben, den „exophthalmic goiter“ vom „toxic goiter“ zu trennen. Der exophthalmic goiter spricht auf das Jod sehr gut an, während die toxischen Kröpfe sogar mit einer Verstärkung der Symptome reagieren.

Die Beobachtungen von PLUMMER und BOOTHBY sind von einer großen Reihe zunächst amerikanischer, später auch europäischer Autoren bestätigt worden (READ, STARR, MEANS, RAHM, MERKE, JACKSON, WAHLBERG, SCHÜRER-WALDHEIM und WINDHOLZ u. a.).

Bei der Erklärung der Jodwirkung gingen PLUMMER und BOOTHBY von der Beobachtung aus, daß Zufuhr von Thyroxin die Basedowsymptome nicht steigert. Sie nahmen deshalb an, daß wenigstens einzelne Symptome der Erkrankung nicht lediglich durch eine Hypersekretion der Schilddrüse, sondern durch die Sekretion eines normalen Sekrets zu erklären sind, und zwar glaubten sie, daß die Schilddrüse bei der Basedowschen Krankheit ein ungenügend jodiertes Thyroxin abgibt. Besonders die nervösen Symptome und die

Erscheinungen von seiten des Magen- und Darmkanals sind auf den Einfluß des toxisch wirkenden Sekrets zurückzuführen. Die große Jodzufuhr führt zur völligen Jodisierung des Thyroxins und damit zur Entgiftung des vorher toxischen Sekrets. Deshalb werden auch gerade die nervösen Erscheinungen und die Symptome des Magen-Darmtraktes durch die Jodzufuhr schlagartig gebessert.

Besser fundiert erscheint die Auffassung der Jodwirkung, welche auf die Untersuchungen von KOCHER, BREITNER, MERKE und RIENHOFF zurückgeht. Schon KOCHER hatte angenommen, daß die erste Wirkung des Jods auf die Basedowschilddrüse in einer vermehrten Kolloidansammlung in den Bläschen besteht. BREITNER hat experimentell nachgewiesen, daß das Jod auf die vermehrte Sekretabfuhr der Basedowschilddrüse hemmend wirkt. Während der Jodzufuhr tritt eine auffallende Verhärtung der Struma ein. Schließlich hat MERKE durch Probeexcision einer Schilddrüse vor der Jodbehandlung und histologische Untersuchung des nach der Jodbehandlung gewonnenen Resektionspräparates gezeigt, daß Jod zu einer Kolloidanschoppung und Epithelabplattung führt, daß nach Jodbehandlung kaum mehr eine Andeutung einer Kolloidverflüssigung wahrzunehmen ist und daß der Jodgehalt der Drüse um den 3—5fachen Wert gegenüber dem vor der Jodzufuhr steigt. Nach RIENHOFF zeigt die Basedowschilddrüse zur Zeit der Remission ganz im Sinne der eben erwähnten Autoren das Bild des Ruhezustandes mit Zunahme des Kolloids, Abnahme der Vascularisierung, Zunahme der Höhe und Regelmäßigkeit der Acini und Niedrigerwerden des Epithels. Die gleichen Veränderungen sollen nicht nur im Verlaufe der Jodtherapie, sondern auch nach Gefäßunterbindungen auftreten (GIORDANO). Wir müssen daher annehmen, daß die Wirkung des Jods in einer Sekretstauung und Verminderung der Sekretbildung in der Schilddrüse besteht. Fortfall der Jodzufuhr führt zum Fortfall der Sekretstauung und ermöglicht damit die Überschwemmung des Organismus mit Sekret. Die Folge ist eine stürmische Verschlimmerung der thyreotoxischen Symptome, wie sie beobachtet werden kann, wenn der Jodbehandlung nicht der operative Eingriff folgt.

Die großen Erfolge der Jodprophylaxe, wie sie jetzt von der Mehrzahl amerikanischer und europäischer Chirurgen geübt wird, wenn auch über die Dosierung, die Dauer der Joddarreichung nach der Operation usw. manche gegensätzliche Auffassungen noch bestehen mögen, hat dazu geführt, die Jodtherapie im Sinne NEISSERS und ZONDEKS auch dann wieder zu versuchen, wenn eine abschließende Operation nicht beabsichtigt ist. BIEDL und REDISCH sahen in einer Reihe von Fällen wesentliche Besserungen mit der Jodtherapie, ZONDEK hat sich neuerdings wieder besonders für sie eingesetzt.

KOBES, FALTA, JAGIC und SPENGLER berichten über einige mit gutem Erfolge behandelte Basedowkranke. LIEBESNY empfiehlt, Jod mit Thymus zu kombinieren, ebenso BOENHEIM. Die Angaben über die Dosierung sind nicht einheitlich. ZONDEK gibt zunächst 8—10 Tage hindurch 5—8 Tropfen der in Deutschland offizinellen Lugollösung (Jod 1,0, Jodkali 2,0 auf 100 ccm Wasser), dann geht er mit der Dosis langsam herunter. Von der 3. Woche ab gibt er nur noch einen Tropfen etwa 5—8 Wochen lang. Manchmal soll eine 5%ige Jodkalilösung besser sein. Die Dosierung ist dann dreimal täglich 1—5 Tropfen. COWELL und MELLANBY, MICHAUD, READ u. a. betonen den Wert des Jods auch für die Dauerbehandlung Basedowkranker. Oft war die Besserung nach der Vorbehandlung bereits so groß, daß von der Operation abgesehen werden konnte (TILGREN und SUNDGREN). FRASER sah neben den günstigen Wirkungen der Dauermedikation von Jod erhebliche Verschlechterungen. MORAWITZ lehnt die Jodtherapie nicht gänzlich ab, wenn er auch ausdrücklich betont, daß sie ein zweischneidiges Schwert ist. Die Indikationen für die interne Jodtherapie

werden von den Autoren nicht genau umschrieben. Meistens dürfte es sich um Kranke mit dem symptomreichen klassischen Vollbasedow handeln, bei denen das Jod gegeben worden ist. MORAWITZ verwendet es in ganz schweren Fällen von klassischem Basedow, wenn die Operation verweigert wird oder wegen der Schwere der Erkrankung unmöglich ist. Auf dem gleichen Standpunkt steht DEPISCH. Er benutzt das Jod bei den allerschwersten Fällen mit cerebralen oder gastrointestinalen Krisen. Bei diesen das Leben unmittelbar bedrohenden Vorfällen müssen ganz enorme Jodmengen, bis zu 15 ccm LUGOL'Scher Lösung täglich, gegeben werden, um einen Erfolg zu erreichen. Ebenso große Dosen sind erforderlich, wenn nach dem Aussetzen der Jodzufuhr Zustände akuter Verschlechterungen auftreten. KESSEL und HYMANN beseitigten diese akuten Krisen mit intravenösen Gaben von Thyroxin. THOMPSON, BRAILEY und COHEN empfehlen die Jodtherapie gerade wieder für die leichteren Thyreotoxikosen. Auch PETREN und STARR sahen gute Erfolge bei leichten und mittelschweren Fällen, aber der Effekt war nicht von Dauer. LABBÉ fand im Gegensatz zu MORAWITZ, DEPISCH u. a. gerade ein Versagen des Jods bei schwersten Fällen. So uneinheitlich demnach die Indikationen für die interne Jodtherapie sind. Übereinstimmung besteht darin, daß es Basedowkranke gibt, die gegen Jod refraktär sind, ja, daß sogar sofort eine erhebliche Verschlechterung des Zustandes eintreten kann. Vollständige Heilungen (MELLANBY) sind sehr selten, und die günstige Wirkung ist meist nur von kurzer Dauer. Beim Aussetzen der Jodbehandlung kann der Zustand schlechter werden, als er vorher war. Nach WAHLBERG ist die Verschlechterung des Krankheitsbildes um so intensiver, je schwerer die Erkrankung vorher gewesen ist.

Von anderen Autoren (SCHLESINGER, REDLICH, WIESEL, SUDECK, FR. MÜLLER) wird die Jodbehandlung der Basedowschen Krankheit abgelehnt, weil sie unberechenbar und daher gefährlich ist. MORAWITZ meint, daß bei der verschiedenen Beurteilung des Wertes der Jodtherapie regionäre Verschiedenheiten der Jodempfindlichkeit der Basedowkröpfe eine Rolle spielen. Es sind im wesentlichen norddeutsche Kliniker, die sich für die Jodbehandlung ausgesprochen haben, süddeutsche Kliniker hingegen sind gegen sie. Doch auch aus Hamburg (SUDECK) und Breslau (RAHM) haben sich gewichtige Stimmen gegen die Jodtherapie erhoben. Ich selbst lehne auf Grund eigener Erfahrungen die interne Jodtherapie der Basedowschen Krankheit ab, da ich nicht imstande bin, a priori zu sagen, ob das Jod eine Besserung des Zustandes herbeiführen, ob der Kranke sich dem Jod gegenüber refraktär verhalten oder ob etwa eine wesentliche Verschlechterung des Zustandes eintreten wird. Lediglich in Kombination mit der chirurgischen Therapie hat die Joddarreichung einen Platz in der Behandlung der Basedowschen Krankheit.

Hingegen scheint nach den bisherigen Erfahrungen das Dijodtyrosin geeignet zu sein, auch in der internen Behandlung der Basedowschen Krankheit eine Rolle zu spielen. Von einer Reihe von Autoren wird über günstige klinische Resultate berichtet (KOMMERELL, SCHÜRMEYER und WISSMANN, GÜNTHER, ZIMMERMANN, STEINITZ und THAU, PARADE, MORAWITZ). Eigene Erfahrungen sprechen in dem gleichen Sinne. Das Dijodtyrosin senkt den Grundumsatz rasch und führt eine Besserung des Allgemeinbefindens herbei, besonders bemerkenswert ist eine beträchtliche Zunahme des Körpergewichtes. Nach dem Aussetzen des Mittels steigt der Grundumsatz wieder an, während die Besserung des Allgemeinzustandes sogar noch weitere Fortschritte machen kann (SCHÜRMEYER und WISSMANN). Den anorganischen Jodpräparaten ist das Dijodtyrosin vor allem überlegen, weil es auch dann noch günstige Effekte zeigt, wenn es nach längerem Aussetzen wieder verabreicht wird. Die Bedenken, die gegen eine Jodtherapie in der Basedowschen Krankheit vorgebracht werden, bestehen deshalb



gegenüber dem Dijodtyrosin nicht. Hat das Mittel nicht die gewünschte Wirkung, so ist durch eine vorhergehende Behandlung mit dem Dijodtyrosin die Operation nicht erschwert. Daß die Wirkung des Dijodtyrosins mit dem Effekt des anorganischen Jods zu identifizieren ist, glaube ich nicht. Dagegen spricht die eben erwähnte Beobachtung von dem unterschiedlichen Verhalten des Basedowkranken gegenüber einer erneuten Behandlung mit dem Dijodtyrosin auf der einen Seite, Lugolscher Lösung auf der anderen Seite, wenn die Kranken bereits vorher mit einem dieser Medikamente behandelt worden sind: Immer erneuter Erfolg bei Wiederholung der Dijodtyrosintherapie, Versagen der Behandlung mit Lugolscher Lösung oder sogar ernstliche Verschlechterung des Zustandes. Ferner wirkt das anorganische Jod um so besser, je frischer der Basedow ist und je ausgeprägter die Erscheinungen sind. Das Dijodtyrosin hingegen scheint gerade bei leichteren und mittelschweren Fällen zu wirken, die nicht den Charakter des Vollbasedow tragen. Als Dosis für das Dijodtyrosin empfehlen sich Mengen von 0,1—0,2 g täglich, jedoch können die Gaben auch noch erheblich erhöht werden. So gab CHOTZEN bei einer Basedowpsychose zweimal täglich 0,1 bis zweimal täglich 0,3 g.

WENDT hat versucht, den Morbus Basedow mit dem Vitamin A zu behandeln, von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß bei der Erkrankung der Verbrauch des Vitamins A stark erhöht ist. Die Ergebnisse sollen günstig sein, besonders gut soll der Jodbasedow reagieren. WENDT gibt 3mal 30 Tropfen bis 3mal 50 Tropfen Vogan täglich.

GOLDENBERG hat das Fluor in die Behandlung der Basedowschen Krankheit eingeführt, in der Annahme, daß das Jod durch das besonders leichtgewichtige Halogen Fluor verdrängt werden könnte. Die günstigen Ergebnisse GOLDENBERGS wurden von GORLITZER und MACCHIORI bestätigt. GORLITZER setzte einem Bade von 200 Liter Wasser 30 cem konzentrierte Fluorwasserstoffsäure zu und behandelte Basedowkranke mit solchen Bädern von 20 Minuten Dauer. Der Blutfluorgehalt stieg an, der Blutjodgehalt sank. Weiterhin ging der Grundumsatz auf normale Werte zurück, und Gewichtszunahmen bis zu 20 kg konnten erzielt werden.

Eine besondere Besprechung erfordert noch die Behandlung der Herzrhythmusstörungen sowie der Darmstörungen und besonders der Diarrhöen bei der Basedowschen Krankheit. Durch Herzmittel können die Rhythmusstörungen nicht beeinflußt werden. Zwar hat noch TROUSSEAU große Digitalisdosen, bis zum Auftreten von Vergiftungserscheinungen, empfohlen. Heute besteht Übereinstimmung darin, daß sowohl Digitalis wie auch Strophantus bei den Rhythmusstörungen der Basedowkranken wirkungslos ist. Das gilt für die Extrasystolen ebenso wie für die absoluten Arrhythmien. Manche Autoren sprechen sogar von einer ausgesprochenen Schädlichkeit der Digitalis (CHVOSTEK sen., FR. MÜLLER, JULIUS BAUER u. a.). Sicher ist, daß die Digitalis, in welcher Form sie auch verabreicht werden mag, von den Basedowkranken sehr häufig schlecht vertragen wird. Nur dann ist Digitalis zu verwenden, wenn die thyreotoxischen Rhythmusstörungen bereits zu Erscheinungen einer Kreislaufinsuffizienz geführt haben.

Oft gelingt es, wie bereits früher erwähnt, mit Ergotamin die Tachykardie zu beeinflussen. Auch Chinin und Chinidin, die Mittel, deren gute Wirksamkeit bei den auf einer Übererregbarkeit beruhenden Arrhythmien des Herzens (Extrasystolen und Vorhofflimmern) nichtthyreotoxischen Ursprungs wir kennen, versagen meistens bei den Herzrhythmusstörungen des Basedowikers. Bei den ventrikulären Extrasystolen ist das Chinidin noch am wirksamsten. Bei den Vorhofsextrasystolen ist der Erfolg schlechter, aussichtslos ist seine Verwendung beim thyreotoxischen Vorhofflimmern (HAAS und PARADE, FR. v. MÜLLER).

Die Ursache der Herzrhythmusstörungen ist die Überschwemmung des Blutes und der Gewebe mit Thyroxin. Die Vergiftung des Herzens mit Schilddrüsensekret verhindert die Wirkung des Chinidins (HAAS und PARADE). Nach BRAUN spricht im Tierversuch das thyroxinvergiftete Herz erst auf viel höhere Dosen eines Herzmittels an, als das gesunde, nicht vergiftete Herz. Die Cardiacia werden erst wirksam, wenn die Giftproduktion gedrosselt ist. In diesem Sinne wirkt das Jod. Gleichzeitig mit der Besserung der übrigen Basedowsymptome bei der präoperativen Jodverabreichung geht auch die Tachykardie zurück. Oft werden durch das Jod allein bereits die Rhythmusstörungen beseitigt. Kammerextrasystolen und Vorhofflimmern verschwinden, gelegentlich hört sogar das Vorhofflimmern auf (HAAS und PARADE). Allerdings ist der Erfolg nicht immer gleichmäßig. SPRINGBORN und GOTTSCHALK sowie EDENS haben den Einfluß des Jods auf die Tachykardie häufig vermißt, noch häufiger fehlt die Wirkung auf die Rhythmusstörungen. Deshalb empfiehlt PARADE, den günstigen Effekt des Jods noch durch Chinidin (dreimal 0,2 g Chinidin täglich) vom 3. Tage der Jodbehandlung ab zu unterstützen. Durch Kombination von Jod mit Chinidin wird dann oft eine Rhythmusstörung beseitigt, die auf Jod allein nicht reagiert. Besteht thyreotoxisches Vorhofflimmern, so gibt man neben Jod und Chinidin gleichzeitig Digitalis (dreimal 0,5—0,1 fol. dig. titr.). Zumindestens gelingt dann die Umwandlung der schnellen Form der absoluten Arrhythmie in die langsame Form. Auch in diesem Zusammenhang sei noch einmal betont, daß die Jodbehandlung nur dann angewendet werden soll, wenn sie als präoperative Therapie gedacht ist.

Auch während und noch mehrere Tage nach der Operation, in der Zeit der postoperativen Reaktion, soll die Überregbarkeit des Herzens durch Chinidin gedämpft werden. Waren die Rhythmusstörungen vor der Operation nicht vollkommen zu beseitigen, so gelingt dies nach dem Eingriff stets. HAAS und PARADE haben nie einen Versager gesehen. Sie empfehlen eine Woche lang dreimal 0,2 g Chinidin täglich, in der zweiten Woche zweimal 0,2 g Chinidin und in der 3. Woche 1mal 0,2 g Chinidin.

Außerordentliche Schwierigkeiten bestehen oft bei der Behandlung der Diarrhöen von Basedowikern. Mit den gewöhnlichen Stopfmitteln ist kaum etwas zu erreichen. In unbeeinflussbar erscheinenden Fällen hat EPPINGER mit gutem Erfolge Atropin subcutan gegeben. Auch Adrenalinlysomen werden von EPPINGER empfohlen. Im Laufe von 5—10 Minuten werden 250 ccm warmer Flüssigkeit, mit 20—30 Tropfen der Adrenalinlösung versetzt, ganz langsam mittels eines hohen Darmrohres einlaufen gelassen.

Im Jahre 1904 versuchte MAYO, durch Röntgenbestrahlung von Basedowstrumen eine Sklerosierung des Lymphsystems herbeizuführen, um auf diesem Wege günstigere Vorbedingungen für den operativen Eingriff zu gewinnen. Der Newyorker Chirurg KARL BECK berichtete im Jahre 1905 über die erfolgreiche Strahlenbehandlung zweier Basedowkranker, bei denen nach halbseitiger Strumektomie eine befriedigende Besserung nicht eingetreten war. Auf MAYO und BECK geht somit die Einführung der Röntgentherapie in der Behandlung der Basedowschen Krankheit zurück. In Europa stammen die ersten Berichte über günstige Resultate von GÖRL (Nürnberg) und von STEGMANN (Wien). Das Schrifttum über die Strahlentherapie der Basedowschen Krankheit ist seit diesen Veröffentlichungen außerordentlich umfangreich geworden. Die Erfolge der Röntgentherapie waren so günstig, daß sie besonders unter dem Einfluß von HOLZKNECHT sehr bald große Verbreitung fand (SCHWARZ, LEDOUX, PFAHLER, FISCHER, NORDENTOFT und BLUME, HAUDEK und KRISER, FRIED, SELMANN, ROTHER, HOLFELDER, KRAUSE, HOLZKNECHT, BORAK, HOLMES, PORDES u. a.). Der günstige Einfluß der Bestrahlung zeigt sich zunächst in

der Besserung der nervösen Symptome. Die Erregungszustände, die Schlaflosigkeit, die Reizbarkeit der Kranken schwinden oft schon wenige Tage nach der Bestrahlung. Ebenso wird der Tremor nicht selten frühzeitig beeinflusst. Erbrechen und Diarrhöen hören auf, wie auch die Neigung zu Schweißausbrüchen. Häufig setzen erhebliche Gewichtszunahmen ein. Die Tachykardie und die übrigen kardiovaskulären Erscheinungen gehören schon zu den schwerer zu beseitigenden Symptomen. Auch bei günstig verlaufenden Fällen dauert es oft Monate, bis die Pulsfrequenz normal wird. Die Arrhythmien werden hingegen oft überhaupt nicht beeinflusst. Die Verkleinerung der Strumen erfolgt nur sehr langsam und spät, wenigstens dann, wenn es sich um harte, längere Zeit bestehende Kröpfe handelt. Frische, weiche Kröpfe hingegen nehmen rascher an Umfang ab (HOLZKNECHT). Besonders schwer beeinflussbar ist der Exophthalmus, der sich oft überhaupt nicht zurückbildet. Wichtig ist, daß auch der Grundumsatz ein langsames, aber stetes Absinken zeigt (MEANS und AUB, ROTH). Nach HOLFELDER sinkt der Grundumsatz oft schon, bevor die übrigen Symptome schwinden. Deshalb empfiehlt HOLZKNECHT, die Kreatininausscheidung zur Prüfung der Wirkung der Röntgenstrahlen herbeizuziehen.

Die Beobachtung, daß der Erfolg der Röntgentherapie dem Effekt der operativen Entfernung der Schilddrüse sehr ähnlich ist, legte den Gedanken nahe, die Wirkung der Bestrahlung in einer Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms zu sehen. Eine solche Annahme konnte aber durch histologische Untersuchungen bestrahlter Kröpfe nicht bestätigt werden. Denn histologische Veränderungen in der Schilddrüse, die auf den Einfluß der Röntgentherapie zurückzuführen wären, sind bisher nicht nachgewiesen worden (RAVE, PFEIFFER, A. KOCHER, LIEK, KLOSE, BARCLAY und FELLOWS). Nur die lymphocytären Infiltrate scheinen durch die Strahlen zerstört zu werden (P. KRAUSE). HOLZKNECHT nimmt an, daß die Epithelproliferation durch die Bestrahlung gehemmt wird.

Die fehlenden histologischen Veränderungen der Schilddrüse nach Bestrahlung haben zu der Auffassung geführt, daß unter der Wirkung der Strahlen die inkretorische Funktion der Schilddrüse im Sinne einer Hemmung ihrer Sekretion beeinflusst wird. Die Basedowstruma gibt ihren hyperrhoischen Charakter schneller als ihren hypertrophischen auf. Allerdings muß gesagt werden, daß die Möglichkeit, diese Annahme experimentell nachzuprüfen, gegenwärtig nicht besteht.

Über die Technik der Bestrahlung besteht noch keine Einheitlichkeit. Einige Radiologen, z. B. FRIED, bevorzugen hohe Dosen (400 r unter 0,5 Zink oder Cu.). Die recht befriedigenden Resultate der Breslauer Klinik wurden nach der von HOLZKNECHT angegebenen Methode mit kleinen Einzeldosen und mehreren Bestrahlungsserien erzielt.

Wir bestrahlen zwei Schilddrüsenfelder (recht und links) und das Thymusfeld mit je  $\frac{1}{3}$  HED (210 r) unter 2,5 mm Zink in Abständen von 3—8 Tagen. Sind die Erscheinungen besonders schwer oder handelt es sich um besonders nervöse Patienten, so muß die Dosis herabgemindert oder der Abstand zwischen den einzelnen Sitzungen verlängert werden. In einem Zwischenraume von 6—8 Wochen wiederholen wir eine zweite Serie. Nach abermals 4 Wochen kann eine dritte und vierte Serie angeschlossen werden. Entsprechend der Wirkung der Bestrahlung ist dieses Schema natürlich auch abzuändern. Einen starren Plan gleichmäßig zu verfolgen, empfiehlt sich nicht.

HOLFELDER verwendet 60—70% der HED unter Schwermetallfilter und bestrahlt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Dann läßt er eine Pause von 3 Monaten eintreten. Wenn es sich durchführen läßt, soll besonders die erste Bestrahlungsserie klinisch durchgeführt werden. Nur leichte Fälle sind ambulant



zu bestrahlen. Das Ergebnis der klinischen Behandlung wird auch bei diesen Fällen stets das bessere sein.

Die Erfolge der Röntgentherapie werden mit 70—90% angegeben. Sie entsprechen etwa den Zahlen, die von chirurgischer Seite in Erfolgsstatistiken bei operativem Vorgehen genannt werden. Allerdings haben solche Vergleiche keinen großen Wert, denn sie messen Dinge, die gar nicht miteinander gemessen werden können. Auf der einen Seite werden viele „Pseudobasedowfälle“ bestrahlt, die niemals operiert worden wären, auf der anderen Seite fehlen die ganz schweren und fortschreitenden Fälle, weil sie sofort operiert werden und eine Röntgenbestrahlung bei richtiger Indikation gar nicht in Erwägung gezogen wird. Von neueren größeren Statistiken erwähne ich SIELMANN, der bei 500 selbstbestrahlten Fällen 50,5% Heilungen und 44,5% Besserungen gesehen hat. 5% der Kranken verhielten sich refraktär. PAUL KRAUSE berechnet in seinem Sammelwerk 82% Erfolge. HOLZKNECHT erklärt sich auf Grund von Erfahrungen an 1200 Basedowfällen entschieden für die Strahlenbehandlung. Als Ergebnis einer internationalen Rundfrage, die 3125 verwertbare Fälle umfaßt, teilten SOILAUD, COSTOLOW und MELAND mit, daß 73% der strahlenbehandelten Basedowkranken gesund geworden sind, 16% wurden gebessert, 11% verhielten sich refraktär. Aber nicht alle Autoren berichten über gleich gute Erfolge. HAYES hatte nur in 62%, MOLLER nur in 50% günstige Resultate. Auch RIEDER ist unter Berücksichtigung eines großen Zahlenmaterials sehr zurückhaltend in der Bewertung der Röntgenbehandlung. Finden sich aber in den Statistiken Angaben über wirkliche Dauerheilungen, dann treten die Erfolge der Röntgenbestrahlung doch hinter denen der operativen Chirurgie erheblich zurück. In einem Sammelreferat von HEIBEL finden sich unter 754 Fällen aus der Literatur nur 3,6% Dauerheilungen, 12,5% zeigten Heilungen, ohne daß eine Zeitangabe über deren Dauer gemacht ist, 60% waren wesentlich gebessert. MORAWITZ sah unter 100 Fällen einen Erfolg in 50%, gibt aber auch an, daß er nur in wenigen Fällen von einer wirklichen Heilung sprechen konnte.

Die Zahl der Rezidive wird von SIELMANN auf 10—20% geschätzt. Die meisten übrigen Autoren geben niedrigere Ziffern an: HAUDEK und KRISER schätzen sie auf etwa 5% und nennen damit die gleichen Zahlen, wie sie für die Rezidive nach der chirurgischen Behandlung angegeben werden.

Die Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit ist die wirksamste unter den konservativen Behandlungsmethoden. Ihre Erfolge sind bei richtiger Indikation und einwandfreier Technik gut. Im Enderfolg ist sie nach den Erfahrungen vieler Internisten (MORAWITZ, FR. v. MÜLLER, A. KOCHER) und auch nach meinen eigenen, im Gegensatz zu den Angaben einer Reihe anderer Autoren (z. B. HESS und SCHLECHT), dem operativen Eingriff nicht gleichwertig. Deshalb ist auch die Forderung von SCHWARZ, daß nur die strahlenrefraktären Fälle der Operation zugeführt werden sollen, viel zu weitgehend. Die Strahlenbehandlung ist aber das einzige internistische Verfahren, das, im Gegensatz zu den zahlreichen symptomatischen Maßnahmen stehend, als ätiologische Therapie bezeichnet werden muß. Ist nach einer Behandlungsdauer von 2—3 Monaten keine wesentliche Besserung der Erkrankung eingetreten, so sind die Patienten der Operation zuzuführen. MEANS und HOLMES empfehlen, 6 Monate zu warten.

Gewisse Gefahren birgt auch die Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit in sich. Zu ihnen sind zu zählen: 1. die Röntgenspätschädigungen der Haut und des Kehlkopfes, 2. Kapselverwachsungen, 3. die hyperthyreotischen Reaktionen und 4. das Auftreten von Myxödemsymptomen.

Unter den Röntgenschädigungen der Haut stehen Teleangiektasien und Verbrennungen im Vordergrund. Die Gefahr der Hautschädigungen ist vorhanden, da die Haut des Basedowikers für Strahlen empfindlicher ist als die des normalen

Menschen. Doch lassen sich trotzdem solche Schäden bei der heutigen Technik vermeiden, vor allem dann, wenn nach mehreren Serienbestrahlungen eine Pause von mindestens zwei Monaten eingelegt wird. Kehlkopfnekrosen nach Röntgenbestrahlung sind außerordentlich selten. Ich kenne nur 2 Fälle, einen von KILLDUFFE und einen, den ich im pathologischen Universitätsinstitut in Breslau gesehen habe (RÖSNER).

Im Jahre 1909 hat v. EISELSBERG vor planlosen Kropfbestrahlungen gewarnt, da Kapselverwachsungen, die im Anschluß an die Bestrahlung auftreten, einen späteren chirurgischen Eingriff außerordentlich erschweren. Zahlreiche Autoren haben ihm zugestimmt (HOCHENEGG, HABERER u. a.), andere haben sich gegen die Auffassung gewandt, als ob durch die Kapselverwachsungen die Operation kompliziert oder gar unmöglich gemacht würde, vielmehr sind erhebliche Verwachsungen auch ohne Vorbestrahlung zu finden. Später (1925) hat v. EISELSBERG übrigens selbst erklärt, daß bei der modernen, nicht intensiven Bestrahlungsbehandlung der Basedowschen Krankheit die von ihm gefürchteten Störungen keine Bedeutung mehr haben. In der radiologischen Literatur werden unnötigerweise auch heute noch immer wieder Beweise beigebracht, welche diese Einwendungen entkräften sollen. Die operative Technik findet in den Kapselverwachsungen keinerlei Schwierigkeiten mehr. Auch wenn an eine spätere Operation gedacht wird, besteht kein Grund, die Röntgenbestrahlung abzulehnen (ROTHER).

Mitunter kommt es nach Bestrahlungen zu vorübergehenden Steigerungen des Hyperthyreoidismus. Zittern, Herzklopfen, Übelkeit, vermehrte Ausscheidung von Jod im Urin sind Zeichen dafür (GILMER, KIENBÖCK, HAUDEK und KRISER). Meistens sind die Erscheinungen vorübergehend und daher von geringer Bedeutung. Aber auch schwerste hyperthyreoidische Reaktionen mit lebensbedrohlichen Zuständen und sogar mit letalem Ausgang kommen nach der Strahlenbehandlung vor. Im ganzen sind sie jedoch vereinzelt geblieben. Die Auffassung von VERNING und SECHER, daß in 3 von ihnen beschriebenen Fällen der Tod der Basedowkranken als Folge der Röntgentherapie eingetreten ist, wird von NORDENTOFT und BLUME abgelehnt. Das gleiche gilt für den Fall von H. E. SCHMIDT, gegen dessen Auslegung sich KIENBÖCK gewendet hat. HOLZKNECHT selbst sah nach Röntgentherapie eine hochgradige Verschlimmerung, die  $1\frac{1}{4}$  Jahre andauerte. Schwerer wiegen zwei von GOETTE beobachtete Kranke, die im Anschluß an eine technisch einwandfrei durchgeführte Röntgenbestrahlung ad exitum gekommen sind. Hier hat man durchaus den Eindruck, daß der Tod durch die Bestrahlung beschleunigt wurde. Das gleiche gilt von 3 Beobachtungen von RAHM. Auch ROTHER hat zwei akute Verschlimmerungen gesehen. Die Todesfälle nach Röntgenbestrahlung sind selten, vollkommen gefahrlos ist aber die Röntgentherapie des Morbus Basedow nicht.

Nach längerer Röntgenbehandlung ist von einer Reihe von Autoren ein Übergang des Hyperthyreoidismus in ein Myxödem beobachtet worden. WAGNER-JAUREGG hat als erster das Auftreten von Insuffizienzerscheinungen der Schilddrüse nach Bestrahlung der Basedowstruma beschrieben. Vereinzelte Fälle wurden noch von BERGONIÉ und SPÉDIER, CORDUA, SIELMANN, HANS CURSCHMANN, GRAM, JENKINSON, J. BAUER und PORGES mitgeteilt. A. KOCHER nimmt sogar 10% Strahlenschädigungen an. Es sind nicht immer besonders intensiv bestrahlte Basedowkranke, bei denen der Umschlag in das Myxödem beobachtet wird, wie aus dem von HANS CURSCHMANN publizierten Fall hervorgeht. Im ganzen ist aber das Auftreten von Hypothyreoidismus nach Röntgenbestrahlung selten, und auch nach totaler (SUDECK) und nach partieller Strumektomie (F. MUNK) treten myxödematöse Zustände auf. Eine Kontraindikation gegen die Bestrahlung ergeben sie nicht. Sie weisen nur auf die

Gefahr der Überdosierung hin und auf die Notwendigkeit einer gleichzeitigen genauen klinischen Beobachtung. Vor allem ist eine Kontrolle des Grundumsatzes wichtig. Basedowkranke, deren Grundumsatz sich auf 20—15% gesenkt hat, sollen nicht mehr bestrahlt werden.

Im Zusammenhang mit der Bedeutung, welche dem Thymus im Symptomenbild der Basedowschen Krankheit zugeschrieben wird, ist auch die Bestrahlung dieses Organes in den Kreis der therapeutischen Maßnahmen einbezogen worden. Das Thymusgewebe ist ganz besonders strahlenempfindlich (EGGERS, SINOSERSKY). Das Parenchym des Thymus kann durch Bestrahlung vollständig zum Schwund gebracht werden. ROTHER und SZEGÖ glaubten, im Ansteigen der endogenen Harnsäure im Urin einen Beweis hierfür zu erblicken. Viele Chirurgen empfehlen die Bestrahlung der Thymusgegend als prophylaktische Maßnahme vor einer Operation (HILDEBRAND, HENSCHEN, CRETTI). A. KOCHER, der sich im ganzen gegenüber der Röntgenbehandlung der Basedowschen Krankheit ablehnend verhält, läßt in Fällen, in denen eine Thymusvergrößerung nachweisbar ist, ihre Bestrahlung vor der Operation als zweckmäßig zu. Während der Vorbestrahlung des Thymus jedoch nur selten durchgeführt wird, ist die Bestrahlung der Thymusgegend als Ergänzung der Schilddrüsenbestrahlung fast zur Regel geworden. STOERK und SINOSERSKY haben sie bereits früher empfohlen. Im Jahre 1920 berichten NORDENTOFT und BLUME über sehr günstige Resultate von einer kombinierten Struma- und Thymusbestrahlung in 100 Fällen. Auch HOLFELDER hat sich für die gleichzeitige Thymusbestrahlung sehr eingesetzt. Bei Thymusvergrößerung soll sie besonders wirksam sein (SIMPSON). Hingegen verspricht die alleinige Bestrahlung des Thymus, die auch gelegentlich durchgeführt wurde, keinen Erfolg.

MANNABERG erzielte in 10 Fällen von Basedowscher Krankheit eine Besserung nach Bestrahlung der Ovarien bzw. der Hoden. Einige Autoren (SALZMANN, GROEDEL) stimmten ihm zu, die meisten wiesen diese Therapie zurück. Die Erfolge waren nicht sehr eindrucksvoll (FLEISCHNER). JULIUS BAUER lehnt außerdem die Bestrahlung der Keimdrüsen geschlechtsreifer Menschen aus eugenischen Gründen ab. Dem ist nur zuzustimmen.

Die Strahlentherapie der Basedowschen Krankheit ist auch mit der Jodbehandlung kombiniert worden, in Parallele zur PLUMMERschen Kombination von Operation und Jod (HERRNHEISER und REDISCH). RAHM warnt auf Grund eigener Erfahrungen dringend vor diesem Verfahren.

Noch jüngeren Datums ist die Radiumtherapie der Basedowschen Krankheit. In Amerika breitet sich die Behandlungsmethode in steigendem Maße aus. Über günstige Erfahrungen berichten LOUKS, STOLL, HEYERDAHL, AIKINS und BUTLER. LOUKS verfügt über ein Material von 180 Fällen. In Deutschland hat sich vor allem GUDZENT für die Radiumbehandlung des Morbus Basedow eingesetzt. GUDZENT hält sie für schonender, weil sie im Bett vorgenommen werden kann und daher von dem Kranken jede Unruhe zurückhält. Auch nach FALTA und HÖGLER sowie nach BERGELL ist die Radiumbehandlung mindestens ebenso wirksam wie die Röntgenbestrahlung. Von 306 Fällen HÖGLERS zeigten 217 eine ganz wesentliche, manchmal an Heilung grenzende Besserung. Aber auch die Radiumtherapie ist offenbar nicht ungefährlich. PRÜFER berichtet von 5 Todesfällen innerhalb 4 Jahren. GUDZENT und KUSSAT verteilen 100 mg Radiumelement auf 6 Röhren von 2 cm Länge, filtern mit 1,5 mm Messing, montieren die Röhren in Abständen von 1 cm auf Korkklötze, belegen die Schilddrüse mit einer dünnen Watteschicht, verteilen darauf gleichmäßig die 6 Klötze und legen darüber wieder eine Watteschicht und dann einen Mullverband. Die Dauer der Bestrahlung beträgt 24 Stunden. Oft soll eine einmalige Bestrahlung genügen, um den vollen Erfolg herbeizuführen. Bis er sichtbar wird,



können allerdings wiederum einige Wochen vergehen. Nach einer Pause von etwa 10 Wochen darf eine erneute Radiumbestrahlung vorgenommen werden, nach einigen Monaten eine dritte.

Die chirurgische Behandlung der Basedowschen Krankheit ist in 2 Punkten jeder internen Therapie überlegen: in dem schlagartigen Einsetzen des Erfolges und hinsichtlich der Dauerresultate. Mögen die Zahlen, die in den Erfolgsstatistiken für die Röntgentherapie und die operative Behandlung angegeben werden, ungefähr die gleichen sein, so ist bereits weiter oben ausgeführt worden, weshalb die Ziffern nicht miteinander zu vergleichen sind und daß bei aller Anerkennung der Leistungen der konservativen Methoden die Operation doch das wirksamste Verfahren ist. Die ersten Strumektomien wurden in Frankreich von TILLAUX 1880 und von BÉNARD 1882, in Deutschland unabhängig von ihnen von REHN im Jahre 1884 ausgeführt. In einer Zeit jedoch, in welcher der Morbus Basedow für eine Neurose gehalten wurde und der Erfolg einer Strumektomie daher als Suggestivtherapie galt, mußte die operative Behandlung der Erkrankung eine Seltenheit bleiben. Erst mit dem Siegeszug der MÖBIUSSchen Auffassung der Basedowschen Krankheit als Schilddrüsenerkrankung unter dem Einfluß THEODOR KOCHERS setzte ein Umschwung zugunsten der operativen Behandlung der Erkrankung ein. Die Erfolgszahlen in der neueren chirurgischen Literatur bewegen sich zwischen 70 und 90%. Unter einem Material von 800 typischen Basedowfällen von TH. und A. KOCHER finden sich nach A. KOCHER 70—80% dauernde Heilungen, 10—20% bedeutende Besserungen und 5% Rezidive. MAYO gibt 86% völlig befriedigende Heilerfolge bei schweren Fällen von Basedow an. Andere Statistiken bringen ähnliche Resultate, HILDEBRAND 86%, LADWIG 86,5%, LIEBIG 86%, LIEK 76% Heilungen bzw. wesentliche Besserungen, um nur einige Zahlen zu nennen. Auch schwere Herzerkrankungen geben eine gute Prognose. Von 69 Patienten ROSENBLUMS und LEVINES starben nur 2.

Die meisten Chirurgen bevorzugen die einseitige, doppelseitige, ausgedehnte Resektion der Schilddrüse nach Unterbindung der 4 Arterien (ENDERLEN-HOTZ). HILDEBRAND führt nur eine Halbseitenresektion aus. Die Totalexstirpation der Schilddrüse, die SUDECK besonders für die schwersten Formen der Erkrankung empfohlen hat, wird von der überwiegenden Zahl der Operateure abgelehnt. Denn die Tetaniegefahr ist zu groß, und die Notwendigkeit einer lebenslänglichen Thyreoidinmedikation angesichts der guten Resultate der doppelseitigen Resektion ist eine unangenehme Beigabe. Von manchen Chirurgen wird gleichzeitig die partielle Resektion der Thymusdrüse durchgeführt. HILDEBRAND, MELCHIOR, LIEK u. a. lehnen diesen Eingriff ab. Einen Ersatz bietet die Vorbehandlung der Drüse mit Röntgenstrahlen, wenn eine Vergrößerung des Thymus anzunehmen ist.

Die Zahl der Rezidive beträgt nach A. KOCHER 5%. Andere Autoren geben meistens höhere Zahlen an, so HOLST 8,8%, LADWIG 10,9%, LANDAU 7%, KLOSE und HELLWIG, allerdings unter Berücksichtigung aller anatomischen Rezidive, 40%. Von 1700 Basedowfällen, die von 1920—1922 in der MAYO-Klinik operiert worden sind, kamen nur 50, das sind 2,9%, bis September 1929 wegen operationsbedürftiger Rezidive erneut in Behandlung. Die Rezidive sind nicht Folge einer ungenügenden Drüsenreduktion. Solange überhaupt noch lebensfähiges Schilddrüsengewebe vorhanden ist, kann es regenerieren, so daß eine Basedowsche Krankheit entsteht (PEMBERTON). Die Rezidive nach chirurgischer Therapie sind um so seltener geworden, je radikaler die beiderseitige Resektion durchgeführt worden ist. Geht das Rezidiv mit einer erneuten Strumabildung einher, so kommt eine erneute Resektion in Frage. Viele Chirurgen bevorzugen aber in einem solchen Falle die Röntgentherapie (KLOSE).

Der Tod erfolgt unter den Erscheinungen des Sekundenherztodes durch Kammerflimmern oder im Verlaufe der sog. postoperativen Basedowreaktion. Die Gefahr des Sekundenherztodes besteht besonders dann, wenn organische Schädigungen des Herzmuskels oder Störungen im Überleitungssystem vorhanden sind. Möglich, daß auch ein hyperplastischer Thymus bei seiner Auslösung eine Rolle spielen kann. Bedingung ist er nicht. Denn nach den Untersuchungen MELCHIORs wird beim Sekundenherztod von Basedowkranken keineswegs immer ein vergrößerter Thymus gefunden.

Die postoperative Reaktion ist bereits von KOCHER beschrieben worden. Er gibt an, daß sie sich in mehr oder minder starkem Grade bei 75% der operierten Fälle einstellt. Das klinische Bild ist sehr charakteristisch. In unmittelbarem Anschluß an den chirurgischen Eingriff tritt eine außerordentlich starke motorische und psychische Unruhe auf, die bis zu Verwirrungszuständen gesteigert sein kann. Starkes Schwitzen und Zittern, das den ganzen Körper erschüttert, eine enorme Tachykardie mit Druckgefühl in der Herzgegend stellt sich ein. Es kommt zu Erbrechen, Diarrhöen, die Temperatur kann bis zu enormen Höhen ansteigen. Man hat den Eindruck einer akuten Exacerbation aller Symptome der Basedowschen Krankheit, „als ob der Organismus wie eine ihrer Bremsvorrichtung beraubte Maschine in rasender Fahrt der Katastrophe zujagt“ (MELCHIOR).

Neben dem klinischen Bilde der postoperativen Reaktion, das auf eine akute Verschlimmerung des Hyperthyreoidismus hinweist, sprechen auch die Grundumsatzbestimmungen von GMELIN und KOWITZ in dem gleichen Sinne. Immer fanden diese Autoren in der postoperativen Phase einen Anstieg des Grundumsatzes.

Unter dem Bilde einer immer stärker werdenden Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, Cyanose, Ödemen, Leberschwellung kann innerhalb von 48 Stunden der Tod eintreten. Sind 2 Tage vergangen, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Gefahr des Basedowtodes überwunden. Allmählich klingen die Symptome wieder ab, Puls und Temperaturkurve sinken, der Schlaf stellt sich ein, und die Patienten erholen sich allmählich wieder.

Über die Ursache der Reaktion ist viel geschrieben worden. Eine befriedigende Erklärung vermögen wir nicht zu geben. Die Reaktion ist spezifisch für die Basedowstruma, denn bei Operationen an Kolloidstrumen begegnen wir diesen Erscheinungen nicht. Am meisten für sich hat die Auffassung der postoperativen Reaktion als einer akuten Exacerbation der Erkrankung infolge Eindringens vermehrter Mengen des Basedowgiftes bei dem operativen Eingriff in das Blut. Aber auch gegen diese Annahme lassen sich gewichtige Einwendungen machen: Bei Operationen nämlich, die bei Basedowkranken fern von der Schilddrüse ausgeführt werden, kann der gleiche Symptomenkomplex auftreten. Nach einer Sammelstatistik von HIRST starben von 71 basedowkranken Frauen, die sich einer Genitaloperation unterzogen, 13 unter den Erscheinungen des akuten Hyperthyreoidismus. Ähnliche Beobachtungen machten REHN und MAYO. CURTIS sah 2 Todesfälle nach der Sympathicusoperation. Auch die Tatsache, daß der postoperative Basedowtod nach einer einfachen Arterienligatur eintreten kann, ist gegen die Auffassung angeführt worden. Vielleicht ist es aber nicht die Überschwemmung des Blutes mit dem aus der Wunde resorbierten Schilddrüsenensaft, der die postoperative Reaktion zur Auslösung bringt, sondern der akute Hyperthyreoidismus kommt durch eine gewaltige Mehrsekretion der Schilddrüse infolge der seelischen Erregung durch den Eingriff überhaupt zustande (REHN, KLOSE). Damit wäre auch erklärt, warum bei Operationen, die sich nicht an der Schilddrüse direkt abspielen, die postoperative Reaktion in der gleichen Schwere ausbrechen kann. Zwischen der Größe des Eingriffs an

der Schilddrüse und der Häufigkeit und Schwere der Reaktion besteht kein Parallelismus. Besonders gefährdet sind Kranke, die in einem progredienten Stadium ihres Leidens zur Operation gelangen.

Auch die Narkose selbst wurde beschuldigt, Ursache des Auftretens der Reaktion zu sein. Die Reaktion entwickelt sich aber unabhängig von der Art der Anästhesierung, da sie auch nach örtlicher Betäubung beobachtet wird. Ebenso ist auch der hyperplastische Thymus nicht für die postoperativen Störungen verantwortlich zu machen, denn einmal wird ein hyperplastischer Thymus keineswegs immer bei den Basedowtodesfällen angetroffen (MELCHIOR), und weiterhin tritt der typische Thymustod beim Status thymicolymphaticus unter dem Bilde des plötzlichen Herzkollapses auf, das sich von dem Syndrom der postoperativen Basedowreaktion wesentlich unterscheidet. Wohl aber mögen Individuen mit hyperplastischem Thymus besonders gefährdet sein, wenn sich nach der Schilddrüsenreduktion postoperative Reaktion einstellt.

Schließlich haben neuerdings BIER und ROMAN nachgewiesen, daß nach Entfernung der Basedowschilddrüse niemals eine Erhöhung des Blutjods festgestellt werden konnte, sondern daß das Blutjod im Gegenteil absank und auf der Höhe der postoperativen Reaktion die niedrigsten Werte zeigte. Sie schlossen daraus, daß die postoperative Reaktion als ein hypothyroxämischer Shock zu deuten ist. Nach der Operation des Basedowikers kommt es nicht zu einer Inkretüberschüttung des Organismus, und die postoperative Reaktion ist sicher keine Hyperthyreose, viel eher eine Hypothyreose. BIER und ROMAN weisen darauf hin, daß auch das Elektrokardiogramm der Basedowiker nach den Untersuchungen von HAAS und PARADE postoperativ vorübergehend dem von Myxödemkranken gleicht. Gegen die Auffassung von BIER und ROMAN über das Wesen der postoperativen Reaktionen wenden HOLST und CLOSS ein, daß aus den Schwankungen des Blutjodspiegels nicht auf gleichsinnige Schwankungen der Thyroxinämie geschlossen werden darf. Denn die alkoholunlösliche Fraktion des Blutjods ist kein genaues Maß für die Überschwemmung des Blutes mit Thyroxin und für den Grad der Thyreotoxikose.

Nach diesen Ausführungen müssen wir eingestehen, daß wir eine sichere Vorstellung von dem Wesen der postoperativen Reaktion nicht besitzen. Durch sorgfältige präoperative Maßnahmen, insbesondere durch die präoperative Jodbehandlung, kann ihre Häufigkeit allerdings wesentlich begrenzt werden. Ist sie in ihrer ganzen Schwere erst einmal ausgebrochen, so stehen wir ihr machtlos gegenüber. In leichteren Fällen ist sie einer symptomatischen Behandlung zugänglich.

Erschreckend hoch war noch bis vor kurzem die Operationsmortalität. Sie betrug 5% und mehr. Allerdings hatte auch CRILE bei 1169 operierten Basedowkröpfen nur 1,1% Todesfälle. Seit der Einführung der präoperativen Jodbehandlung nach PLUMMER haben sich die Verhältnisse grundlegend geändert. PLUMMER und BOOTHBY berichten über 1% Todesfälle, ebenso PEMBERTON. In europäischen Statistiken (PAYR, RAHM, TROELL) bewegen sich die Zahlen um 2%. Unter 75 operierten Basedowkranken der Breslauer chirurgischen Klinik in den Jahren 1931 und 1932, die ich zum größten Teil zu beobachten Gelegenheit hatte, starb keiner an den Folgen des Eingriffes (RAHM).

In dem Abschnitt, welcher der internen Therapie gewidmet ist, wurde bereits ausgeführt, weshalb ich eine Jodtherapie der Basedowschen Krankheit ablehne und ihre segensreiche Wirkung nur in Verbindung mit einer chirurgischen Behandlung der Erkrankung anerkenne. Zur Technik der Jodbehandlung sei hier nur kurz bemerkt, daß die meisten Chirurgen die amerikanische LUGOLSche Lösung (Jod 5,0, Jodkalium 10,0, Aq. dest. ad. 100,0) verwenden, die 15mal soviel Jod enthält als die deutsche. Die zu verabreichende Dosis beträgt im allgemeinen 2—3mal täglich 5—10 Tropfen, muß aber in jedem einzelnen Falle erprobt



werden. Man nimmt das Jod in Wasser, Tee oder Syrup und läßt noch  $\frac{1}{2}$  Glas Wasser nachtrinken. Bei Brechreiz kann das Jod rectal gegeben werden. Der Jodeffekt ist am subjektiven Befinden des Kranken, am Herabgehen der Pulskurve und am Verhalten des Körpergewichtes erkenntlich. Die Kontrolle der Jodwirkung soll durch mehrfache Stoffwechselbestimmungen erfolgen. Die Jodmedikation kann fortgesetzt werden, solange der Grundumsatz sinkt. Das Optimum der Wirkung wird nach 10—14 Tagen, mitunter auch erst nach 3 Wochen erreicht. Dann muß die Operation vorgenommen werden. Sowohl die Fortsetzung der Jodtherapie wie auch ihre Unterbrechung kann sonst zu katastrophalen Folgen führen. Die besten Operationsbedingungen sind gegeben, wenn der Grundumsatz bei fallender Tendenz den Wert von 30% unterschreitet (MERKE), doch ist eine so starke Senkung nicht immer zu erreichen. Mitunter muß auch bei Grundumsatzwerten zwischen 30%—60% operiert werden (RAHM).

Am Operationstage selbst bekommt der Patient 50—100 Tropfen der Jodlösung und zwar die eine Hälfte vor, die andere nach dem Eingriff. Auch an den der Operation folgenden 5—8 Tagen muß das Jod in langsam abfallenden Dosen weitergegeben werden. Bei Brechreiz gebe ich Endojodin i. v., 1 cem Endojodin = 20 Tropfen Luzol.

Wir haben bereits mehrfach erwähnt, daß nicht alle Basedowkranke auf das Jod in gleicher Weise reagieren. Es gibt Fälle, die sich jodrefraktär verhalten, es gibt sogar erhebliche Verschlimmerungen der Erkrankung mit dem Einsetzen der Jodmedikation. Nach der Auffassung vorwiegend amerikanischer Autoren liegen hierin im wesentlichen die Unterschiede zwischen dem exophthalmic goiter und dem Toxic adenoma. Der exophthalmic goiter zeigt eine gute Jodwirkung, das toxische Adenom läßt sie vermissen. Die meisten europäischen Autoren stimmen darin überein, daß eine so scharfe Abgrenzung zwischen dem Vollbasedow, der etwa dem exophthalmic goiter entspricht, und dem toxischen Adenom in ihrer Beeinflussung durch Jod nicht möglich ist. Es gibt zweifellos Fälle, die dem Vollbasedow zugezählt werden müssen und jodrefraktär sind (TROELL), und Fälle von toxischem Adenom, die sich durch Jod sehr gut beeinflussen lassen (WAHLBERG, RAHM, MERKE, YOURMANS u. a.).

Welche Fälle sollen nun mit Jod vorbehandelt werden? Auf diese Frage ist nur zu antworten, daß genaue Richtlinien nicht gegeben werden können. Die regionären Unterschiede sind hinsichtlich der Jodansprechbarkeit sehr groß, und es ist dem einzelnen Patienten vorher nicht anzusehen, in welcher Weise er auf das Jod reagieren wird. Soviel läßt sich jedoch auf Grund der Erfahrung mit Sicherheit sagen, daß sich die akuten Fälle von schwerem Basedow besonders für die Jodbehandlung eignen. Das liegt wahrscheinlich an ihrer Kolloid- und Jodarmut. Je ärmer eine Drüse an Jod und Kolloid ist, um so besser scheint die Jodwirkung zu sein. Die erste Jodremission ist die beste, und Fälle von akutem Basedow, die bereits Jod erhalten haben, zeigen auf erneute Jodzufuhr eine erheblich geringere Remission (MERKE). Deshalb reagieren basedowifizierte Kolloidstrumen oder toxische Adenome viel schlechter auf Jod. Denn bei ihnen finden sich neben pathologisch verändertem Gewebe Drüsenteile, die reich an Jod und Kolloid sind. Meistens haben sie auch früher schon Jod aus irgendwelchen Gründen erhalten. Mit abnehmender Basedowifikation und zunehmendem Jod- und Kolloidgehalt nimmt die remittierende Wirkung des Jods ab (MERKE). Für die Jodbehandlung geeignet sind demnach Fälle von akutem Vollbasedow, während wir bei der Jodvorbehandlung der mehr chronisch verlaufenden Fälle der Basedowschen Krankheit, mag es sich um basedowifizierte Kröpfe, toxische Adenome oder toxische Strumen (MERKE) handeln, vorsichtiger sein werden. Auch bei ihnen ist eine präoperative Jodbehandlung gerechtfertigt, wenn sie nur klinisch genau beobachtet werden und

der Grundumsatz kontrolliert wird. Werden sie bei einsetzender Verschlechterung sofort einer Operation zugeführt, so kann ein Schaden nicht entstehen.

Nach erfolgreich durchgeführter Operation fühlen sich die Kranken wie neugeboren (v. MIKULICZ). Inwieweit eine Heilung des Leidens eingetreten ist, kann nach KOCHER nicht vor Ablauf eines Jahres angegeben werden. Die Symptome des Leidens gehen zurück, jedoch nicht immer vollständig. Sehr rasch tritt eine Besserung des Allgemeinzustandes ein. Die nervöse Unruhe verschwindet, die subjektiven Herzbeschwerden nehmen ab. Der Appetit hebt sich, und das Körpergewicht steigt. Die negative Stickstoffbilanz wird beseitigt. Der Grundumsatz steigt zunächst im Anschluß an die Operation an, sinkt aber dann bei genügend großer Reduktion der Schilddrüse auf normale oder fast normale Werte ab (MEANS, GRAFE und v. REDWITZ, GMELIN und KOWITZ). Die schwersten Erscheinungen von seiten des Magen- und Darmkanals, das Erbrechen und die Durchfälle, sistieren häufig schlagartig. Haben Menstruationsstörungen bestanden, so werden sie oft reguliert.

Die Wirkung der Operation auf die Herzerscheinungen ist von dem Zustand abhängig, in welchem das Herz sich zur Zeit des Eingriffes befunden hat. Die toxisch bedingten Störungen der Herztätigkeit schwinden. So kann die Tachykardie sehr bald aufhören und damit die Pulskurve absinken. Auch toxisch bedingte Irregularitäten werden beseitigt. Selbst jahrelang bestehende Arrhythmien sind noch zu regularisieren, besonders mit Hilfe des Chinidin (HAAS und PARADE, HAMILTON). Herzdilatationen, die eine gewisse Zeit bestanden haben, und Hypertrophie des Herzmuskels sind nicht mehr rückbildungsfähig (LANDSTRÖM, EPPINGER, SUDECK). Auch Störungen der Herzfrequenz, die auf Myokardveränderungen beruhen, sind irreparabel. Das Verschwinden der Basedowerscheinungen im Anschluß an die Schilddrüsenresektion bei nur geringer Veränderung der Pulsfrequenz, Fortbestehen anderer Herzbeschwerden, besonders der Dyspnoe und erneute Steigerung der Pulsfrequenz nach Anstrengung ist das Zeichen einer bereits eingetretenen Schädigung des Myokards. Die Operation ist nach EPPINGER gewissermaßen ein Prüfstein dafür, ob die Tachykardie lediglich Folge der Intoxikation oder Ausdruck einer Herzmuskelschädigung ist.

Gewisse konstitutionell bedingte Symptome, die ja meistens lange vor dem Ausbruch der Erkrankung vorhanden waren, bestehen fort. Der Tremor verschwindet oft erst lange Zeit nach dem Eingriff. Am schwersten zu beeinflussen ist der Exophthalmus. Kommt der Patient in einem Frühstadium der Erkrankung zur Operation, so verschwindet der Exophthalmus mit dem Abklingen der übrigen thyreotoxischen Symptome. Besteht der Exophthalmus jedoch bereits längere Zeit, so erlangt er gegenüber den übrigen Symptomen der Erkrankung eine gewisse Selbständigkeit (FALTA). Manchmal bildet er sich nur sehr langsam und unvollständig zurück, manchmal bleibt er als einziges Zeichen unbeeinflusst fortbestehen. In seltenen Fällen gelangt er sogar erst nach der Operation zu verstärkter Ausbildung.

Von den Schädigungen, die nach der Strumektomie auftreten können, seien als wichtigste erwähnt die Recurrensstörungen, die Tetania parathyreopriva, das Myxödem und die Cachexia strumipriva. Schädigungen des Nervus recurrens verlaufen mitunter vollkommen symptomlos und sind oft erst durch eine Besichtigung des Kehlkopfes festzustellen. Durchtrennungen des Nerven, wie sie gelegentlich vorkommen, geben eine günstige Prognose, wenn die Lähmung einseitig ist. Bei doppelseitiger kompletter Lähmung ist sie ungünstig. Leichtere Läsionen des Nerven führen meistens nur zu geringgradiger Stimmbandparese und können sich rasch wieder zurückbilden. Auch Spätschädigungen des Nervus recurrens, die sich erst Wochen oder Monate nach dem operativen Eingriff bemerkbar machen, kommen vor. Sie bevorzugen den Musc. crico-arytaenoideus

posticus. Ihre Prognose ist zweifelhaft. Wegen der Gefahr der Spätlähmungen sollte nach KLOSE jeder Kropfoperierte bei seiner Entlassung laryngoskopiert werden.

Die schwerste postoperative Schädigung ist die Tetania parathyreopriva. Sie kann unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose auftreten, oft entsteht sie aber erst einige Tage nach der Operation. Bevor sich die ersten spontanen Anfälle entwickeln, ist die Diagnose bereits durch den Nachweis des TROUSSEAU-Schen, ERBSchen und CHVOSTEK-Schen Zeichens möglich. Die Häufigkeit der Tetanie wird in der Literatur mit 0,3%—4,2% angegeben (KLOSE). SAUERBRUCH fand bei seinem Material in 1,3% der Fälle eine postoperative Tetanie. Bei diesen Zahlen sind allerdings nur diejenigen Operierten gezählt, welche im Anschluß an den Eingriff Spontankrämpfe zeigten. Eine tetanische Reaktion mit positivem ERBSchen und CHVOSTEK-Schen Zeichen findet sich viel häufiger. Unter 21 Kropfträgern, die zur Operation gelangten, wurde von MELCHIOR und mir eine gesteigerte elektrische Erregbarkeit nur dreimal vermißt. Elfmal war auch das Facialisphänomen positiv. Allerdings ist bei diesen Untersuchungen ein Unterschied von Kolloidstrumen und Basedowstrumen nicht gemacht worden. In der Mehrzahl der Fälle war die tetanische Reaktion nur vorübergehender Natur.

Die Prognose der postoperativen Tetanie ist von dem Grade der Schädigungen abhängig, von denen die Nebenschilddrüsen betroffen worden sind. Die allerschwersten Fälle, die glücklicherweise recht selten sind, können akut zum Tode führen. Die meisten übrigen Fälle gehen in den Zustand einer latenten Tetanie über. Bei vier von den sechs Kranken mit postoperativer Tetanie, die ich gesehen habe und nach Jahren noch nachuntersuchen konnte, bestanden die Zeichen einer latenten Tetanie fort. Bei einer Patientin hatte sich eine Cataracta conularis ausgebildet, die vorher sicher nicht vorhanden war.

Die Cachexia strumipriva ist bei der gegenwärtig geübten Technik der Schilddrüsenoperation sehr selten geworden. Hingegen rechnet SUDECK bei der von ihm empfohlenen Totalexstirpation der Schilddrüse bei schwersten Fällen von Morbus Basedow mit myxödematösen Erscheinungen. Durch Thyreoidin sollen sich die Ausfallssymptome erfolgreich bekämpfen lassen. Die Schädigung des Kranken durch die Totalexstirpation ist jedoch so schwer, daß nur dringend von ihr abgeraten werden muß. Tatsächlich ist sie auch nur von sehr wenigen Chirurgen ausgeführt worden.

Erwägungen, daß einzelne Symptome der Basedowschen Krankheit besonders am Auge durch Reizung des Sympathicus ausgelöst werden können, führten zu dem Versuch, durch Operation am Grenzstrang eine Heilung des Leidens herbeizuführen. Im Jahre 1875 schlug BODART vor, die Sympathicotomie gleichzeitig mit der Unterbindung der Schilddrüsenvenen auszuführen. JABOULAY hat 1896 die ersten drei Fälle operiert. Zuerst führte JABOULAY lediglich die Durchschneidung des Grenzstranges aus, später nahm er auch eine Resektion des Nerven vor. Unter französischen und rumänischen Chirurgen hat die Ausreißung des Hals-sympathicus zahlreiche Anhänger gefunden. Besonders JONNESCO hat sich für sie eingesetzt. KOCHER hat die Operation viermal ausgeführt, GARRÉ zweimal, beide ohne jeden Erfolg. In Deutschland und Amerika hat die Resektion des Sympathicus bei der Basedowschen Krankheit keine Verbreitung gefunden. Mit den Erfolgen der Strumektomie können sich die Erfolge der Sympathicusresektion auch nach den besten Statistiken (BALALESCU) nicht messen. Insoweit Besserungen überhaupt zu verzeichnen sind, handelt es sich lediglich um die Beeinflussung einzelner Symptome, niemals um die Heilung der Krankheit (KLOSE und HELLWIG).



Auffallend ist es daher, daß in den letzten Jahren auch wieder von deutscher Seite die Sympathicusresektion bei der Basedowschen Krankheit ausgeführt worden ist. REINHARD berichtet über acht Fälle. Fünfmal wurde eine Heilung erzielt. PARTSCH sah bei vier von sechs Basedowkranken wesentliche Besserungen. Bei schwerem Exophthalmus mag die Ausführung der Sympathicusresektion eine gewisse Berechtigung haben. Ich stehe den Erfolgsaussichten dieses Eingriffes mit größter Skepsis gegenüber.

Für die hochgradigsten Fälle von Exophthalmus, welche die Gefahr einer Luxation des Augapfels in sich bergen, hat DOLLINGER empfohlen, die Orbita an der Schläfenseite zu öffnen und durch Resektion des Knochens und der Periorbita für das indurierte Orbitalgewebe Platz zu schaffen.

### Indikationen für die einzelnen Behandlungsarten.

Bereits in der Einleitung zu dem Abschnitt, der die Therapie der Basedowschen Krankheit behandelt, ist von den Wandlungen gesprochen worden, welche die Behandlung des Leidens im Laufe der letzten Jahrzehnte erfahren hat. Die Linie der Entwicklung geht zweifellos in der Richtung der immer stärker hervortretenden Bedeutung der chirurgischen Therapie. Der Grund hierfür liegt vor allem in der wesentlichen Besserung der operativen Erfolgsstatistik seit der Einführung der präoperativen Jodtherapie. Neben der chirurgischen Behandlung dürfen aber auch die interne Therapie und die Strahlenbehandlung ihren Platz bei der Behandlung der Basedowschen Krankheit beanspruchen.

Für eine interne Therapie halte ich für geeignet:

1. Die leichten Formen der Basedowschen Krankheit.
2. Die langsam beginnenden Formen der Erkrankung im Anfangsstadium.
3. Die chirurgisch behandelten Basedowkranken in ihrer Rekonvaleszenz.

Auch im Verlaufe einer rein internen Behandlung können sich völlige Heilungen der Erkrankung einstellen. Zu berücksichtigen ist besonders, daß auch zahlreiche Krankheitsfälle unter günstigen äußeren Bedingungen eine spontane Neigung zur Rückbildung aufweisen. Sehr viel Zeit darf jedoch für die interne Behandlung nicht aufgewendet werden. Tritt keine wesentliche Besserung ein, so muß zu einer aktiven Therapie gegriffen werden, zur Röntgenbehandlung oder zur operativen Therapie.

Die Indikation zur Strahlenbehandlung ist gegeben:

1. Bei allen leichten und langsam beginnenden Formen der Erkrankung, die bei der rein internen Therapie keine Besserung gezeigt haben. Bei diesen Fällen kann auch sofort mit der Röntgenbehandlung begonnen werden.
2. Bei den symptomarmen Formen der Erkrankung, den „formes frustes“.
3. Bei Kranken, bei denen infolge von Erscheinungen einer Herzinsuffizienz eine Operation nicht möglich ist.
4. Bei Kranken, die auch längere Zeit nach der durchgeführten Operation noch einzelne Basedowsymptome zeigen.
5. Bei Rezidiven nach Operationen, insofern nicht eine zweite Schilddrüsenoperation durchgeführt werden kann.
6. Bei Basedowkranken, welche die Operation verweigern.

Auch bei mittelschweren und bei vollausgebildeten schweren Formen der Erkrankung darf ein Versuch mit der Strahlenbehandlung gemacht werden. Ist jedoch nach zwei Bestrahlungsserien eine Heilungstendenz nicht deutlich erkennbar, so sind die Kranken der Operation zuzuführen. Allerdings muß auch bei der Indikationsstellung zur Bestrahlungsbehandlung beachtet werden, daß die operativen Erfolge um so besser sind, je früher der Eingriff ausgeführt wird. Je zeitiger operiert wird, um so geringer ist die Gefahr des Auftretens

irreparabler Schädigungen besonders von seiten des Herzens. Deshalb wird von chirurgischer Seite prinzipiell die Forderung der Frühoperation vertreten.

Ein operativer Eingriff ist durchzuführen:

1. Als absolute Indikation in allen jenen Fällen von Basedowscher Krankheit, bei denen eine Trachealkompression besteht.

2. Bei allen Fällen von Vollbasedow, in denen eine interne Behandlung oder eine Strahlentherapie von 2—3 Monaten keine wesentliche Besserung hat erkennen lassen.

3. In Fällen von basedowifizierten Knoten- oder Kolloidstrumen, wenn sie stärkere Basedowerscheinungen zeigen und nach interner Behandlung von mehreren Monaten ein Erfolg der Therapie nicht wahrzunehmen ist. Kranke mit Jodbasedow hingegen sind nicht zu operieren, obgleich es sich bei ihnen immer um basedowifizierte Kröpfe handelt. Die Schädigung ist nach Jodentzug meistens rückbildungsfähig, wenn die Heilung auch sehr lange Zeit in Anspruch nehmen mag.

Das soziale Moment ist in der Indikationsstellung wesentlich zu berücksichtigen. Die interne Therapie und die Strahlenbehandlung nehmen sehr viel Zeit in Anspruch. Besteht für Basedowkranke die Notwendigkeit, die Krankheitsdauer möglichst abzukürzen, so sind sie der Operation rascher zuzuführen, da sich der Erfolg der operativen Therapie in der relativ kürzesten Zeit zu erkennen gibt.

Basedowkranke mit schweren Insuffizienzerscheinungen des Herzens sind von der Operation auszuschließen. Bei ihnen muß zunächst durch eine interne Therapie der Versuch gemacht werden, die Insuffizienzerscheinungen zu beseitigen. Hingegen ist das Vorhofflimmern und die Extrasystolie keine Kontraindikation.

Die Operation ist auch abzulehnen bei Kranken, die LIEK als Basedowkranke von hauptsächlich nervöser Prägung charakterisiert hat. Es sind die gleichen Individuen, vor deren Operation SUDECK warnt, da er sie für neuropathische Menschen mit basedowähnlichen Erscheinungen hält, die oft hysterische Züge aufweisen, und die auch BAUER meint, wenn er von Basedowoiden mit periodisch wiederkehrendem Aufflackern einer konstitutionellen Veranlagung spricht.

## Literatur.

- ABELIN, J.: Über die Beziehung des Jods zur Schilddrüsenwirkung. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 625. — Die Physiologie der Schilddrüse. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16/1, S. 94. 1930. — Thyroxin und Thyreoidin. *Biochem. Z.* **228**, 233 (1930). — Probleme der Schilddrüsenphysiologie. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2201. — Über die Bekämpfung der experimentellen Hyperthyreose mittels Dijodtyrosin und Ernährungsart. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2205. — ABELIN u. SCHEINFINKEL: Über das Verhalten der Schilddrüsenstoffe und des Dijodtyrosins im Organismus. *Erg. Physiol.* **24**, 690 (1925). — ABELIN u. W. SPICKTIN: Über den Einfluß der Schilddrüsensubstanzen auf den Gesamtkreatin gehalt der Leber und des Muskels. *Biochem. Z.* **228**, 250 (1930). — ADLERSBERG, D. u. O. PORGES: Über die Behandlung des Morbus Basedowii mit Ergotamin (Gynergen). *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1489. — Über das Schicksal der mit Ergotamin behandelten Basedowkranken. *Med. Klin.* **1930 II**, 1442. — AIKINS, W. H. B.: Radium in toxic goitre. *Amer. J. Roentgenol.* **7**, 404 (1920). — ALBERTSBERG: Neuritis optica door het gebruik van Schilddrüse. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **2**, Nr 22 (1901). — ALLISON, R. G., A. H. BEARD, G. A. MCKINLAY: X-treatment of toxic goitre. *Amer. J. Roentgenol.* **8**, 635 (1921). — ALTENBURGER, E. u. A. BÖGER: Über das Verhalten der Alkalireserve bei der Basedowschen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1983. — ARAN, M.: De la nature et du traitement de l'affection connue sous le nom goitre exophthalmique. *Bull. Acad. Méd.* **22**, No 49 (1860). — ASCHOFF, L.: Zur Anatomie des Kropfes. *Internat. Kropfkongr.* Bern, Aug. 1927. Bern; H. Huber 1928. — ASHER, L.: Die physiologische Wirkung des Schilddrüsensekretes und eine Methode zu ihrem Nachweis. *Dtsch. med. Wschr.* **1916 II**. — ASHER u. DURAN: Das Verhalten von normalen mit Schilddrüsensubstanz gefütterten und schild-



drüsenlosen Ratten gegen reinen Sauerstoffmangel. *Biochem. Z.* **106**, 254 (1920). — ASHER, L. u. M. FLACK: Die innere Sekretion der Schilddrüse und die Bildung des inneren Sekretes unter dem Einfluß von Nervenreizung. *Z. Biol.* **55**, 83 (1910). — ASHER u. ST. STREULI: Das Verhalten schilddrüsenloser, milzloser, schilddrüsen- und milzloser Tiere bei O<sub>2</sub>-Mangel, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Bergkrankheit. *Biochem. Z.* **87**, 395 (1918). — ASKANAZY, M.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowi. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **65**, 118 (1898). — ASKEY: Der Blutdruck beim Kropf. *Ref. Z.org. Chir.* **54**, 184.

BALDER, E. v.: Morphologische Zusammensetzung des Blutes und Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Basedowscher Krankheit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **169**, 285 (1930). — BALINT, R.: Neues diätetisches Verfahren bei Basedowkranken. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1263. — BALINT u. MOLNAR: Durchfälle bei Basedowscher Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1910 II**, 2211. — BALLEET et ENRIQUEZ: Corps thyroïde et maladie de Basedow. *Semaine méd.* **1895**, 330. — BANG, J.: Der Blutzucker. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1913. — BANSI, H. W.: Arbeitsstoffwechsel und Kreislauf bei endokrinen Erkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 347. — Beziehungen der Schilddrüse zum Zirkulationssystem. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1860. — BANSI, H. W. u. GROSCHURTH: Beziehungen des Schilddrüsenhormons zu Stoffwechsel und Kreislauf. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 165. — Die Kreislaufstörung beim Basedow und Myxödem. *Z. klin. Med.* **116**, 583 (1930). — BANSI u. KRETZSCHMAR: Zur Behandlung des Basedow mit Neodorm. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 395. — BARATH, J.: Über Blutdruckstörungen beim Morbus Basedowii. *Z. klin. Med.* **111**, 718 (1929). — BARCLAY, A. E. and F. M. FELLOWS: Hyperthyroidism treated by X-rays. A record of 300 private cases. *Lancet* **1926 I**, 593. — BASEDOW, v.: Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wschr. ges. Heilk.* **1840 I**. — Die Glotzaugen. *Wschr. ges. Heilk.* **1848 II**. — BAUER, JUL.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1921. — Innere Sekretion, ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927. — Umfrage über die Behandlung des Hyperthyroidismus. *Med. Klin.* **1927 I**, 7. — Irreführende Gaswechselbefunde. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2090. — Indikationen zum chirurgischen Eingriff bei Morbus Basedowi. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 626. — BAUER, J. u. F. KERTI: Die Phlorrhizinglykosurie bei Leberkranken. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 927. — BAUER, K. H.: Konstitutionsforschung beim Menschen. *Z. Züchtgskde* **1** (1926). — Konstitutions- und Individualpathologie der Stützgewebe. Die Biologie der Person. Handbuch der allgemeinen und speziellen Konstitutionslehre, Bd. 3. 1927. — BAUMANN, E.: Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper. *Hoppe-Seylers Z.* **21**, 319 (1895). — Über den Jodgehalt der Schilddrüse von Mensch und Tier. *Hoppe-Seylers Z.* **22**, 1 (1896). — Die Behandlung von Hyperthyreosen bzw. Morbus Basedowii mit Tyronormin (Schilddrüsenecatechin). *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 57. — BECK: Röntgentherapie bei Morbus Basedowi. *Berl. klin. Wschr.* **1905 I**, 593. — BECKER: Über spontane Arterienpulse in der Netzhaut bei Morbus Basedow. *Wien. med. Wschr.* **1872 I**, 565. — BEEBE: Serum Treatment of exophth. goitre. *Monthly cycl.* **28**, Nr 3 (1914). — BENARD: Contribution à l'étude du goître exophthalm., pathogénie et traitement. Thèse de Paris **1882**. — BERGELL, P.: Die Radiumtherapie der BASEDOWschen Krankheit. Kassel: Theodor Kay 1921. — BERGMANN, G. v.: Die vegetativ Stigmatisierten. *Z. klin. Med.* **108**, 90 (1928). — BERGMANN, v. u. M. GOLDNER: Die vegetativ Stigmatisierten und die Reaktion nach REID HUNT. *Z. klin. Med.* **108**, 100 (1928). — BERGONIE et SPÉDIER: Contrib. à la radiothérapie du goître exophth. 3. Congr. internat. physiothér., 1. April 1910. *Ref. J. de Radiol.* **4**, 185 (1910). — BERKELEY, W. N.: A complement fixation test of value in the clinical diagnosis of toxic thyroid states. *Proc. N. Y. path. Soc.* **21**, 51 (1921). — BERNHARDT, H. u. H. SCHLESENER: Über den Einfluß der gestörten Schilddrüsenfunktion auf den Arbeitsstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **107**, 133 (1928). — BERTHEAU, H.: Klinische Untersuchungen über die READSche Grundumsatzformel. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 453. — BICKEL, G.: *Presse méd.* **1925**, 1154. — BICKEL u. FROMMEL: Les troubles cardiaques chez les basedowiens. *Schweiz. med. Wschr.* **1926 I**, 11. — De la fréquence et des modalités des arythmies dans la maladie de Basedow et le goître basedowien. *Arch. Mal. Coeur* **1925**, 378. — BIEDL, A.: Innere Sekretion, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1916. — BIEDL u. REIDISCH: Die Jodbehandlung der Hyperthyreosen. *Med. Klin.* **1925 II**, 1371, 1413. — BIENFAT, A.: Contribution à l'étude de la pathogénie du goître exophth. *Bull. Acad. Méd. Belg.* **1890**, 470. — BIER, ART.: Der Blutmilchsäurespiegel beim Morbus Basedow in der Ruhe und während der Arbeit. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1306. — Der Jodstoffwechsel des Morbus Basedowi sowie die Erklärung der postoperativen Reaktion nach Thyreoidektomie. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 819. — BIER, ART. u. W. ROMAN: Das Wesen der postoperativen Reaktion beim Morbus Basedow nach Thyreoidektomie. Zugleich ein Beitrag zum Jodstoffwechsel der Basedowkranken. *Z. klin. Med.* **118**, 15 (1931). — BIER, AUG.: Aussprache über Morbus Basedow. *Arch. klin. Chir.* **167**, 80 (1931). — Tierblut als Heilmittel besonders bei der BASEDOWschen Krankheit. *Med. Welt* **1932**, 697. — BING, H. J. u. H. HECKSCHER: Der Fett-Cholesteringehalt des Blutes bei Patienten



- mit Morbus Basedowii. *Biochem. Z.* **158**, 403 (1925). — BIRCHER, E.: Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedowii. *Zbl. Chir.* **39**, 138 (1912). — Zur Pathologie des Thymus. III. Experiment. Morbus Basedow und Beziehung des Thymus zur Schilddrüse. *Dtsch. Z. Chir.* **182**, 229 (1923). — Experimentelle Untersuchungen über Morbus Basedow. *Schweiz. med. Wschr.* **1924 I**, 54. — Zur Jodbehandlung des Kropfes. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 742. — Mein Standpunkt in der Kropfrage. *Würzburg. Abh.* **22**, 101 (1925). — Zur diätetischen Behandlung des Morbus Basedow. *Arch. Verdgskrkh.* **49**, 332 (1931). — BRICH-HIRSCHFELD u. NOBUO-INOUYE: Experimentelle Untersuchungen über die Pathologie der Thyroidea-amblyopie. *Arch. vgl. Ophthalm.* **61** (1905). — BITTORF, A.: Fettstühle bei Morbus Basedowii. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**, 1034. — Über BASEDOWSCHE Krankheit. *Bruns' Beitr.* **131**, 317 (1924). — BLACKFORD und WILLINS: The auricular tachysystolie. *Arch. int. Med.* **1918**, 147. — BLANK, G.: Blutbefunde bei Hyperthyreose und Struma. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **132**, 16 (1920). — BLEIBTREU u. WENDELSTADT: Stoffwechselversuch bei Schilddrüsenfütterung. *Dtsch. med. Wschr.* **1895 I**, 374. — BLUM, F.: Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. *Berl. klin. Wschr.* **1898 II**, Nr 43. — Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. *Virchows Arch.* **158** (1899). — Über einige hormonale Eigenschaften des Blutes und ihre therapeutische Verwertbarkeit bei Epithelkörperchentanie und bei Morbus Basedowii. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1701. — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 569 (1929). — BOEGER, A. u. K. VOIT: Kann die READSCHE Formel als Ersatz für die G.U.-Bestimmung dienen? *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1642. — BOENHEIM, F.: Die therapeutische Bedeutung der Thymusdrüse in der inneren Medizin. *Dtsch. med. Wschr.* **1923 I**, 469. — Über den Einfluß von Blutdrüsenextrakten auf die Magensekretion. *Arch. Verdgskrkh.* **26**, 74 (1926). — Stoffwechseluntersuchung bei Parodontose. *Zahnärztl. Rdsch.* **1928**, Nr 18, 718; Nr 25, 1032. — Endokriner Status bei Parodontose. *Zahnärztl. Rdsch.* **1928**, Nr 32, 1326. — BOINET, Ed.: Maladie de Basedow avec troubles psychiques. *Revue neur.* **7** (1899). — BOOTHBY, W. M.: The fundamental classification of diseases by the basal metabolic rate. *J. amer. med. Assoc.* **76**, 84 (1921); **77**, 252 (1921). — The basal metabolic rate in hyperthyroidism. *Session Amer. med. Assoc. Boston 1921*. — *Endocrinology* **8**, Nr 6, 727 (1924). — The total and the nitrogenous metabolism in exophthalmic goitre. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 795 (1923). — BOOTHBY u. SANDFORD: Basal metabolism. Reprinted. *Physiologic. Rev.* **4** (1924). — BORAK, J.: Die Röntgentherapie und die Organtherapie bei innersekretorischen Erkrankungen. *Strahlenther.* **20**, 244 (1925). — Der derzeitige Stand der Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit. *Strahlenther.* **23**, 519 (1926). — Die Röntgentherapie bei Erkrankungen innersekretorischer Organe. *Ther. Gegenw.* **1928**, 492, 544. — BOSTON: Varieties and symptoms of exophthalmic goitre. *Med. Bull.* **29** (1907). — BOYKSEN: *Virchows Arch.* **293**, 342 (1934). — BRAM, J.: Diagnostic methods in exophth. goitre with special reference to quinine. *Med. Rec.* **98**, 887 (1920). — The quinine test in hyperthyroidism. *N. Y. med. J.* **118**, 339 (1923). — Tolerance for quinine in exophth. goitre. *Arch. int. Med.* **42**, 53 (1928). — BRAUCH, F.: Über den Blutdruck bei Morbus Basedowii. *Z. klin. Med.* **114**, 79 (1930). — BRAUN, L.: Das thyreotoxische Herz. *Z. exper. Med.* **68**, 106 (1929). — BREITNER, B.: Problemstellung beim Morbus Basedowii. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **35**, 637 (1922). — Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. *Wien. klin. Wschr.* **1922 I**, 969. — Studien zur Schilddrüsenfrage. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **36**, 265 (1923). — Bemerkungen zur Jodwirkung auf die Schilddrüse. *Wien. klin. Wschr.* **1923 I**, 603. — Die Erkrankungen der Schilddrüse. *Wien: Julius Springer 1928*. — Kropf und Jod. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 97; *Erg. Chir.* **21**, 68 (1928). — BREITNER, B. u. ORATOR: Die Jodbehandlung des Kropfes. *Arch. klin. Chir.* **135**, 143 (1925). — BROECKING, E. u. P. TRENDELENBURG: Adrenalinachweis und Adrenalinhalt des menschlichen Blutes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **103**, 168 (1911). — BRÜTT u. KNIPPING: Die Gasstoffwechseluntersuchungen in der chirurgischen Klinik. *Erg. Chir.* **21**, 1 (1928). — BRUNS: Über das GRAEFESCHE Symptom bei Morbus Basedowii. *Neur. Zbl.* **1892**, Nr. 1. — BRYSON, L. F.: Preliminary note on the study of exophthalmic goitre. *N. Y. med. J.* **1889**, Nr 24. — BURGHART: Spezifische Behandlung des Morbus Basedowii. *Ther. Gegenw.* **1903**, 337. — BURGHART u. BLUMENTHAL: Über eine spezifische Behandlung des Morbus Basedowii. *Festschrift für LEYDEN*, Bd. 2, 1902. — BUSCHAN: Die BASEDOWSCHE Krankheit. *Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1894*. — BUSSE, M. A.: Innersekretorische Erkrankungen namentlich der Schilddrüse in ihrem Einfluß auf die Blutgerinnung. *Z. exper. Med.* **28**, 423 (1922).
- CARO, L.: Blutbefunde bei Morbus Basedow und bei Thyreoidismus. *Berl. klin. Wschr.* **1908 II**, 1755. — CASTEX, M. R.: *Rev. franç. Endocrin* **9**, 185 (1931). — CASTEX u. SCHEINGART: L'erythrocytose chez les hyperthyroïdiens. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 327 (1932). — CHANG, H. Ch.: The blood volume in hyperthyroidism. *J. clin. Invest.* **27**, 881 (1930). — CHARCOT: Sur la maladie de Basedow. *Gaz. hebd.* **1859**, 44. — Leçons du Mardi. *Poliinique 1888/89*, 239. — Les formes frustes du goitre exophth. *Gaz. hebd.* **62**, No 34 (1889). — Neue Symptome des Morb. Basedow. *Wien. med. Wschr.* **1889 I**, Nr 12/13. — CHOTZEN: Günstiger Heilverlauf einer Basedow-Psychose unter Behandlung mit Dijod-tyrosin. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 571. — CHVOSTEK, sen.: Weitere Beiträge zur Pathologie

und Elektrotherapie der Basedowschen Krankheit. Wien. med. Presse **1872**. — CHVOSTEK jun., FR.: Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Enzyklopädie der klinischen Medizin, 1. Aufl. Berlin: Julius Springer **1917**. — CIUFFINI: Contributio alla patologia del Morbo di Basedow. Policlinico **13**, No 7 (1906). — CLAIBORNE, J. H.: Ocular symptoms in exophthalmic goitre. Trans. sect. ophthalm. amer. med. Assoc. **1920**, 48. — CLEMENS, P.: Zum Stoffwechsel beim Morbus Basedow. Z. klin. Med. **56**, 233. — COBET u. NOTHMANN: Über insulinartig wirkende Substanzen im Blute. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 105. — COELHO, ED.: Über das Säure- und Basengleichgewicht bei der Basedowschen Krankheit und beim Myxödem. Endokrinol. **10**, 74 (1932). — COHN u. PEISER: Störungen der inneren Sekretion bei Darmerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1912**, 60. — COPEZ, H.: Névrite optique par absorption de thyroïdine. Arch. d'Ophtalm. **20**, 656 (1900). — CORDUA, R.: Über die Umwandlung des Morbus Basedow in Myxödem durch die Röntgenbehandlung. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **32**, 283 (1920). — COULAND u. E. SUAN: Recherches expérimentales et cliniques sur les effets d'un sérum antithyréoidien. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1929**, 52. — COURCY, DE: Value of blood settling time in goiter. Amer. J. Surg. **39**, 129 (1925). — COWELL, S. J. and MELLANBY: The effect of iodine on hyperthyroidism in man. Quart. J. Med. **18**, 1 (1924). — CRAWFORD, J. H. and J. N. J. HARTHEY: The influence of the autonomic nervous system on the function of the thyroid gland. J. of exper. Med. **42**, 179 (1925). — The histological changes in the thyroid gland of the rabbit following lobectomy. J. of exper. Med. **42**, 193 (1925). — CRILE, G. W.: The surgical treatment of exophth. goitre. Surg. etc. **30**, 27 (1920). — CSÉPAI, K.: Adrenalinempfindlichkeit, innere Sekretion und Nervensystem. Budapest u. Leipzig **1924**. — Neue Beiträge zur Diagnostik, Pathologie und Therapie der Basedowschen Krankheit und der Hyperthyreosen. Endokrinol. **1**, 250 (1928). — CSÉPAI u. E. SCHILL: Ist bei der Basedowschen Krankheit die Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels durch die Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit zu ersetzen? Wien. Arch. inn. Med. **10**, 205 (1925). — CSILLAG, E.: Über den biologischen Nachweis von Schilddrüsenstoffen im Blut. Pflügers Arch. **202**, 588 (1924). — CURSCHMANN, H.: Thyreotoxische Diarrhöen. Arch. Verdgskrkh. **20**, 1 (1914). — Über die endokrinen Grundlagen des Bronchialasthmas. Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, 362 (1920). — Die Basedowsche Krankheit. CURSCHMANN-CRAMERS Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer **1925**. — Über schwere Magenstörungen und Gelenkerkrankungen bei Morbus Basedowii. Dtsch. Z. Chir. **192**, 13 (1925). — Über die Umwandlung des Morbus Basedow in Myxödem nach der Röntgenbehandlung. Münch. med. Wschr. **1925**, 1453. — Über die Einwirkung der Kriegskosten auf die Basedowsche Krankheit. Klin. Wschr. **1922**, 1296. — Zur Stoffwechseldiagnostik scheinbar neurotischer Zustände. Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 99 (1928). — Über thyreotoxische Magenstörungen. Münch. med. Wschr. **1928**, 425.

DALRYMPLE: Zit. nach WHITE COOPER, On protrusio of the eyes in connexion with anaemia, palpitation and goitre. Lancet **1849**, 551. — DAMBLÉ, K. u. A. REUTER: Blutmilchsäure und Alkalireserve nach körperlicher Tätigkeit bei Morbus Basedowii. Z. klin. Med. **125**, 690 (1933). — DANÉLOPOLO, D.: Sur l'aphotonie des Basedowiens et sur l'association de l'asthme au Basedow. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1925**, 234. — DEPISCH, F.: Über die Behandlung der Hyperthyreosen. Klin. Wschr. **1927**, 2243. — DEPISCH u. HASENÖHL: Zur Theorie der Gegenregulation in der Leber und im Gewebe. Klin. Wschr. **1930**, 345. — DEUSCH, G.: Über die Serumkonzentration und die Viskosität des Blutes bei der Basedowschen Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 175 (1922). — Polyarthrit. chron. deformans progressiva und Basedowsche Krankheit. Klin. Wschr. **1922**, 2226. — Die Hyperthyreosen. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3. Leipzig: Curt Kabitzsch **1927**. — DONATH, J.: Beiträge zur Pathologie und Therapie der Basedowkrankheit. Z. klin. Med. **48** (1903). — DOURDOUFI: Zur Pathogenese des Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wschr. **1887**, 448. — DRESEL, K., M. GOLDNER u. F. HIMMELWEIT: Zum Basedowproblem. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 259. — DUBOIS, E. E.: Metabolism in exophth. goitre. Arch. int. Med. **17**, 915 (1916). — DUNCAN, W. S.: The relationship of hyperthyroidism to joint conditions. J. amer. med. Assoc. **91**, 1779 (1928).

EDENS, E.: Warnung vor Thymol bei Kropfkranken. Med. Klin. **1917**, 807. — EGGENBERGER: Die Verhütung des Kropfes und des Kropfrezidives. Schweiz. med. Wschr. **1923**, 1, 245. — Die Kropfprophylaxe in der Schweiz. Münch. med. Wschr. **1924**, 972. — EGGERS: Experimentelle Beiträge zur Einwirkung der Röntgenstrahlen. Z. Röntgenkunde **1913**, 15. — EIGER, M.: Experimentelle Studien über die Schilddrüse. I. Der biologische Nachweis der inneren Sekretion der Schilddrüse im Blute der mit Schilddrüsenextrakten gefütterten weißen Ratten. Z. Biol. **67**, 253 (1917). — Experimentelle Studien über die Schilddrüse. II. Der biologische Nachweis der inneren Sekretion der Schilddrüse im Blute der Schilddrüsenvene, sowie auch in dem Blut Basedowkranker. Z. Biol. **67**, 265 (1917). — EISELSBERG, v.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Stuttgart: Ferdinand Enke **1901**. — Zur Behandlung des Kropfes mit Röntgenstrahlen. Wien. klin. Wschr. **1909**, Nr. 46. — Zur Kropfbehandlung. Münch. med. Wschr. **1921**, 894. — Thesen über die Kropfbehand-



lung. Dtsch. Z. Chir. **172**, 305 (1922). — Die Erkrankungen der Schilddrüse. In GARRÉ-KÜTTNER-LEXERS Handbuch der Chirurgie, Bd. 2, S. 381, 1924. — Das Kropfproblem vom chirurg. Standpunkt. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 13. — EISLER, B., H. HENNIG u. A. SCHITTENHELM: Über die klinisch-diagnostische Bedeutung der REID-HUNTschen Acetonitrilreaktion. Z. exper. Med. **86**, 331 (1933). — ENGEL-REIMERS: Strumitis bei Syphilis. Schmidts Jb. **247**, 23 (1894). — EPPINGER, H.: Die Basedowsche Krankheit in M. LEWANDOWSKYS Handbuch der Neurologie, 1. Aufl., Bd. 4. Berlin: Julius Springer 1913. — EPPINGER u. L. HESS: Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Z. klin. Med. **67**, 345; **68**, 205, 231 (1909). — Die Vagotonie. Berlin: August Hirschwald 1910. — EPPINGER u. V. NOORDEN: Zur Therapie der Basedowschen Diarrhöen. Bickels internat. Beitr. **2**, 1 (1910). — ETIENNE, G. et G. RICHARD: Maladie de Basedow et addisonisme. Rev. franç. Endocrin. **4**, 1 (1926). — ETIENNE, G., G. RICHARD et F. CLAUDE: A propos d'un nouveau test du fonctionnement thyroïdien. La réaction de KOTTMANN. Rev. franç. Endocrin. **4**, 175 (1926). — EULENBURG: Die Basedowsche Krankheit. ZIEMSSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 12, 1875. — Morbus Basedowii. 15. Kongr. inn. Med. 1897.

FAHR, TH.: Virchows Arch. **233** (1921). — FALTA, W.: Über Glykosurie und Fettstühle bei M. Basedowii. Z. klin. Med. **71**, 1 (1910). — Vorstellung von mit Jod behandelten Basedowkranken. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 394. — Die Erkrankungen der Blutdrüsen. 2. Aufl. Berlin u. Wien: Julius Springer 1928. — FALTA u. HÖGLER: Radiumbestrahlung. Strahlenther. **12**, 217 (1921). — FALTA, NEWBURGH u. NOBEL: Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. IV. Überfunktion und Konstitution. Z. klin. Med. **72**, 1911 (1910). — FELDMANN, L. u. W. ADA: Über die Kreatininausscheidung bei Basedow. Med. Klin. **1927 II**, 1856. — FELDMANN, L. u. WILHELM: Weitere Untersuchungen über die Kreatininausscheidung bei Basedowkranken. Med. Klin. **1928 II**, 1887. — FELENNBERG, v.: Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods. Erg. Physiol. **25**, 176 (1926). — FILEHNE: Zur Pathogenese der Basedowschen Krankheit. Sitzgsber. physik.-med. Soc. Erlangen, 14. Juli 1878. — FINKELSTEIN, H.: Über die nichtendemischen Schilddrüsenkrankheiten im Kindesalter. Jkurse ärztl. Fortbildg **16**, 1 (1925). — FISCHER, J. F.: The Roentgen-Treatment of Morbus Basedow. Acta radiol. (Stockh.) **1**, 179 (1921). — FITZ, REGINALD: The relation of hyperthyroidism to diabetes mell. Arch. int. Med. **27**, 305 (1921). — FLEISCHMANN: Zur Frage der regionär verschiedenen Empfindlichkeit gegen Jod. Münch. med. Wschr. **1911 I**, 4. — FLEISCHNER, F.: Ein Fall von Morbus Basedowii, verschlechtert durch Röntgenbestrahlung der Ovarien. Wien. klin. Wschr. **1920 II**, 2008. — FÖLDES, E.: Funktionsstörungen der Schilddrüse und durchschnittliches Volumen der roten Blutkörperchen. Z. klin. Med. **100**, 268 (1924). — FÖRSCHBACH: Kreatininausscheidung bei Krankheiten. Arch. f. exper. Path. **58**, 113 (1907). — FRASER, F. R.: An address on iodine in exophth. goitre. Brit. med. J. **1925**, Nr 3340, 1. — FREUND, H. A. u. W. B. COCKSEY: Thyrotoxicosis in elderly persons without signs of goitre. J. amer. med. Assoc. **94**, 1891 (1930). — FREY, O. u. STAHNKE: Untersuchungen über die Verwertbarkeit des Viskositätsfaktors zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. Klin. Wschr. **1923 II**, 1742. — FRIED, C.: Über Röntgenbehandlung des Morbus Basedowii. Dtsch. Z. Chir. **176**, H. 4, 254 (1922). — Die Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit. Klin. Wschr. **1928 II**, 1648. — FRIEDEMANN u. KOHNSTAMM: Zur Pathogenese und Psychotherapie der Basedowschen Krankheit. Z. Neur. **23**, 357 (1914). — FRÜND, HR.: Die glatte Muskulatur der Orbita und ihre Bedeutung für die Augensymptome bei Morbus Basedowii. Beitr. klin. Chir. **73**, 755 (1911). — FÜRTH, O. v.: Chemie der Hormonorgane und ihrer Hormone. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16 2, S. 67, 1930. — FUCHS, E.: Ocular manifestations of internal secretion. Arch. of Ophthalm. **51**, 307 (1922). — FULLERTON u. HARROP: Bull. Hopkins Hosp. **46**, 203 (1930).

GANTENBERG, G.: Zur Strahlenbehandlung der Thyreotoxikosen. Strahlenther. **42**, 401 (1931). — GAUTHIER, G.: De la cachexie thyroïdienne dans la maladie de Basedow. Lyon méd., 27. Juni 1888. — GEBELE: Über Thymus und Schilddrüse. Dtsch. Z. Chir. **215**, 186 (1929). — GELLHORN: Schilddrüse und Nitrilvergiftung. Pflügers Arch. **200**, 571 (1923). — GERHARDT, C.: Ein Fall von unvollständiger Basedowscher Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1901 I**, Ver. beil. 37. — GERINI, C.: Patogenesi et diagnosi della malattia di Flajani-Bas. Livorno: Raffaele Guisti 1926. Kongr. zbl. inn. Med. **52** (1926). — GEYER, H.: Das psychische Trauma in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit. Z. klin. Med. **124**, 168 (1933). — GIFFORD, H.: Über ein neues Augensymptom bei Morbus Basedowii. Klin. Mbl. Augenheilk. **44** (1906). — GILMER: Die Röntgenbehandlung bei Struma und Basedow. Med. Klin. **1906 I**, 100. — GIORDANO, A. S.: Histologic changes following administration of iodine in exophth. goitre. Arch. Path. a. Labor. Med. **6**, 881 (1926). — GLADSTONE, H. B.: A phenomenon of exophthalmic goitre. Brit. med. J. **1902 II**, 701. — GMELIN, E. u. H. L. KOWITZ: Die Funktionsänderungen der erkrankten Schilddrüse unter dem Einfluß chirurgischer Therapie, gemessen durch respiratorische Stoffwechseluntersuchung. Arch. klin. Chir. **137**, 340 (1925). — GOETSCH, E.: The early diagnosis and treatment of hyperthyroidism. N. Y.



med. J. **115**, 327 (1922). — GOETTE, E.: Über Schädigung nach Bestrahlung von Morbus Basedowii. Fortschr. Röntgenstr. **39**, 111 (1929). — GOLDBERG, L.: Traitement de la maladie de Basedow et de l'hyperthyroïdisme par le fluor. Presse méd. **1930**, 1751. — GOLDNER, E.: Biologische Tests zum Nachweis thyreoiden Verhaltens, insbesondere die Acetonitrilreaktion. Z. klin. Med. **114**, 456 (1930). — GOLDSCHNEIDER: Über Basedowsche Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 335, 371. — GOLLWITZER-MEYER, K. u. E. SIMONSON: Über den Arbeitsumsatz beim Basedow. Z. exper. Med. **75**, 317 (1931). — GORLITZER, V.: Ein neuer Weg zur Behandlung der Thyreotoxikosen mit Fluorwasserstoffsäure. Med. Klin. **1932 I**, 712. — Die Therapie der Thyreotoxikosen mit Fluorwasserstoffsäure. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1449. — GOWERS, zit. nach EPPINGER: Die Basedowsche Krankheit. Handbuch der Neurologie von LEWANDOWSKY, 1. Aufl., Bd. 4, S. 81. — GRAFE, v.: Über Basedowsche Krankheit. Deutsche Klinik 1864, Nr 16, S. 158. — GRAFE, E.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923. — GRAFE, E. u. v. REDWITZ: Über den Einfluß ausgedehnter Strumaresektion auf den Gesamtstoffwechsel beim Menschen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 215 (1923). — GRAM: Ugeskr. Laeg. (dän.) **87**, Nr 51 (1926). Ref. Zörg. Chir. **34**, 300 (1926). — GRASSHEIM, R.: Grundumsatz und Hautkondensator bei innersekretorischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1653. — GRAUPNER: Nierenerkrankung bei Basedowscher Krankheit. Münch. med. Wschr. **1910 II**, 1695. — GRAVES: Lectures. Lond. med. J. **7**, Nr 173 (1835). — GRAWITZ, E. R.: Basedowsche Krankheit und Antithyreoidin. Klin. Wschr. **1926 I**, 140. — GROTE, L. R.: Zur Feststellung der Über- und Unterfunktion der Schilddrüse. Klin. Wschr. **1923 I**, 470. — GUDZENT, F.: Über die Einwirkung kleiner  $\gamma$ -Strahlen (Radium und Mesothorium) auf die Thyreotoxikosen und den Basedow. Klin. Wschr. **1924 II**, 2329. — Die Radiumtherapie. Ther. Gegenw. **1926**, 385. — Die Radiumtherapie der Basedowerkrankungen. Strahlenther. **30**, 634 (1929). — GUDZENT u. E. KUSSAT: Die Behandlung der Struma und des thyreotoxischen Symptomenkomplexes einschl. des Basedow mit Radium- (Mesothorium-) Bestrahlungen. Dtsch. med. Wschr. **1927 I**, 823. — GÜNTHER, F.: Über die Wirkung von Dijodtyrosin bei der Basedowkrankheit. Klin. Wschr. **1933 I**, 625. — GUHR, M.: Klimatotherapie des Morbus Basedowii. KRAUS-BRUGSCH's Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Erg.-Bd. 4, S. 313. 1930. — GUTTMANN, P.: Das arterielle Strumageräusch bei Basedowscher Krankheit und seine diagnostische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. **1893 I**, 254. — GUTZEIT, K. u. H. WENDT: Chronische Gastro-Enteritiden als Ursache von hepato-lienalen Erkrankungen mit und ohne Leuko-Thrombopenie. Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 312 (1930). — GYOTOKU, K.: On the amounts of enzymes in duodenal fluid in Graves' disease. Jap. med. World **2**, 339 (1922).

HAAS, M.: Die Grundumsatzbestimmung, ihre Grundlagen und klinische Bedeutung für den Morbus Basedowii. Bruns' Beitr. **148**, 214 (1929). — HAAS u. PARADE: Untersuchungen bei Morbus Basedow vor und nach Schilddrüsenresektion. Bruns' Beitr. **152** (1931). — HABERER, H.: Basedow und Thymus. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **32**, 329 (1920). — Über Basedow. Wien. klin. Wschr. **1927 II**, 1501. — HABS: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 333. — HALDER, M.: Über den Einfluß des Ergotamins auf den G.U. Basedowkranker. Schweiz. med. Wschr. **1927 I**, 411. — HAMILTON, B. E.: Thyroidism complicated by heart failure. Report of a group of cases. J. amer. med. Assoc. **80**, 1771 (1922). — HAMMAR, J. A.: The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. Endocrinology **5**, 543, 731 (1921). — HANSEN, R. u. O. VOSS: Über neuro-muskuläre Veränderungen bei Schilddrüsenerkrankungen. Klin. Wschr. **1931 II**, 1567. — HARRINGTON, C. R.: Chemistry of thyroxine. Isolation of thyroxine from the thyroid gland, Biochemic. J. **20**, 293, 300 (1926). — The constitution of thyroxine. Brit. med. J. **1927**, 861. — HARRINGTON und BARGER: Chemistry of thyroxine. Biochemic. J. **21**, 169 (1927). — HARRINGTON und S. S. RANDALL: Observations on the iodine-containing compounds of the thyroid gland. Isolation of dl. — 3,5 — Dijodtyrosine. Biochemic. J. **23**, 373 (1929). — HART, C.: Die Bedeutung der Thymus für Entstehung und Verlauf des Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **104**, 347 (1914). — Die Lehre vom Status thymico-lymphaticus. München: J. F. Bergmann 1923. — HARTLEBEN: Ist die READsche Formel zur Ermittlung des G.U. für die Praxis brauchbar? Münch. med. Wschr. **1933 I**, 1013. — HARVIER, P.: Malattia di Basedow familiare ed ereditaria nel bambino. Boll. Clin. **37**, 26 (1920). — HAUDEK u. KRISER: Über die Röntgenbehandlung der Basedowschen Krankheit. Klin. Wschr. **1922 I**, 271. — HAYES, M. R. J.: A study of X-ray treatment of 100 cases of Graves' disease. Brit. J. Radiol. **32**, 64 (1927). — HEDRICH, W.: Kreatinstoffwechsel bei Morbus Basedowii und Hyperthyreosen. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 27 (1931). — HEILMEYER, L.: Die Harnfarbstoffausscheidung beim Morbus Basedowii sowie im Thyroxinversuch, zugleich ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Stoffwechsel und Harnfarbe. Z. exper. Med. **72**, 545 (1930). Blutmauserung und Leberfunktion beim Morbus Basedowii. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 515 (1931). — HELLWIG, A.: Die Hyperthyreosen. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 420. — Die Hyperthyreosen leichteren Grades. Bruns' Beitr. **125**, 75 (1922). — HELLWIG, A. u. S. H. NEUSCHLOSS: Zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. Klin. Wschr. **1922 II**, 1988. —

HERNANDO, T.: Wechselbeziehungen zwischen den Störungen der inneren Sekretion und dem Verdauungsapparat. *Slg Abh. Verdgskrkh.* 9, H. 8 (1926). — HERRNHEISER, G. u. W. REDISCH: Jodbehandlung und Röntgentherapie des Basedow. *Med. Klin.* 1929 II, 1814. — HERNHEIMER, H. u. R. KOST: Untersuchungen über den Arbeitssauerstoffverbrauch bei Basedowkranken. *Z. klin. Med.* 110, 37 (1929). — HERZFELD, E.: Zur Magensekretion bei Morbus Basedowii. *Dtsch. med. Wschr.* 1923 II, 1436. — HERZFELD, E. u. FRIEDER: Therapeutische Ergebnisse mit der BLUMSchen Schutzkost bei Morbus Basedowii. *Münch. med. Wschr.* 1931 I, 226. — HERZFELD, E. u. J. NEUBURGER: Hyperthyreoidismus und Serunkalk. *Dtsch. med. Wschr.* 1923 II, 1814. — HERZUM, A. u. POGANY, J.: Untersuchungen über die Pituitrinempfindlichkeit bei Hyperthyreosen. *Z. exper. Med.* 55, 244 (1927). — HESS, P. u. H. SCHLECHT: Über die Ursachen von Erfolgen und Mißerfolgen bei der Strahlenbehandlung der BASEDOWSchen Krankheit. *Münch. med. Wschr.* 1931 I, 55. — HEYERDAHL, S. A.: Radium treatment of changes in the thyroid gland. *Acta radiol. (Stockh.)* 1, 207 (1921). — HILDEBRAND, O.: Die operative Behandlung der BASEDOWSchen Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 1923 I, 338, 374. — HINSBERG, C.: Über die Bestimmung des Minutevolumens beim Menschen. *Klin. Wschr.* 1930 I, 1002. — HIRSCH, A.: Über Cardignus strumousus sive Morbus Basedowii. *Klinische Fragmente*, 2. Abt., S. 224. Königsberg 1856. — HIRSCH, O.: Beitrag zum Basedowproblem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 168, 331 (1930). — Weitere Mitteilungen zum Basedowproblem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 170, 96 (1931). — HIRSCHFELD, H.: Symptomatische Blutveränderungen in SCHITTENHELM, Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. 1, S. 94. Berlin: Julius Springer 1925. — HIRSCHLAF, W.: Zur Pathologie und Klinik des Morbus Basedowii. *Z. klin. Med.* 36, 200 (1899). — HIRST: Mortality of operations after the strumectomy in cases of exophth. goiter with special reference to gynecological operatives. *J. Obstetr., Sept.* 1905, 367. — HIS, W.: Erfahrungen über die Behandlung der BASEDOWSchen Krankheit mit Tierblut. *Dtsch. med. Wschr.* 1931 I, 606. — HÖGLER, F.: Über die Radiumbehandlung des Morbus Basedowii und der Hyperthyreosen. *Wien. klin. Wschr.* 1931 I, 180. — HÖGLER, F. u. B. HERZ: Über das Verhalten der Erythropoese bei Basedowkranken vor und nach der Radiumbehandlung und bei künstlich erzeugten Hyperthyreosen. *Wien. klin. Wschr.* 1930 I, 553. — HÖSSLIN, R. v.: Neues zur Pathologie des Morbus Basedowii. *Münch. med. Wschr.* 1896 I, 25. — HOFBAUER, J.: Typische Atemstörungen bei Morbus Basedowii. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 1903, Nr 11, 531. — HOFF, H. u. P. SCHILDER: Haltungs- und Stellreflexe bei Morbus Basedowii. *Dtsch. med. Wschr.* 1928 II, 1251. — HOFFMANN, A.: Die Elektrokardiographie. Wiesbaden 1914. — HOLFELDER: MEYERS Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. 2. Berlin u. Wien 1926. — HOLLER, G.: Über Wesen und Ursache der Leukozytosen. *Wien. klin. Wschr.* 1922 I, 497. — Zur Klinik der Beeinflussung der Hämatopoese durch die Schilddrüse. *Wien. klin. Wschr.* 1923 I, 23. — HOLMES, H. W.: Some observations on the treatment of hyperthyroidism with X-rays. *Amer. J. Roentgenol.* 12, 730 (1921). — HOLMGREN, J.: Über den Einfluß der BASEDOWSchen Krankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum. Leipzig: Metzger und Wittig 1909. — Les troubles thyroïdiques et leur traitement. *Acta med. scand. (Stockh.)* 7, Suppl., 5 (1924). — HOLST, J.: Opérations pour la maladie de Basedow à l'hôpital de Drammen. *Acta chir. scand. (Stockh.)* 33, 170 (1922). — Untersuchungen über die Pathogenese des Morbus Basedowii (der Thyreosen). *Acta chir. scand. (Stockh.)* 4, Suppl., 1 (1923). — Über die pathogenetische Bedeutung der Veränderungen im Nervensystem beim Morbus Basedowii. *Acta med. scand. (Stockh.)* 58, 396 (1923). — HOLST, J. u. CLOSS: Bemerkungen zu der Arbeit A. BERS und W. ROMANS: „Das Wesen der postoperativen Reaktion beim Morbus Basedowii nach Thyreoidektomie.“ *Z. klin. Med.* 120, 807 (1932). — HOLST, LUNDE, CLOSS u. PEDERSEN: Über den inneren Jodstoffwechsel bei primären Thyreotoxikosen (primärer Basedow). *Klin. Wschr.* 1928 II, 2287. — HOLZKNECHT, G.: Zur Röntgenbehandlung bei Strumen, insbesondere bei Morbus Basedowii. *Wien. klin. Wschr.* 1909 II, Nr 47/48. — Über die Röntgentherapie der BASEDOWSchen Krankheit. *Fortschr. Röntgenstr.* 38, Kongr.-H., 5–9, 10–13 (1928); *Strahlenther.* 30, 605 (1928). — HOTZ, G.: Über doppelseitige Strumaresektion. *Zbl. Chir.* 1920, 1465. — HOXIE, G. H. and J. Z. SMITH: Endresult in thyrotoxicosis. *Endocrinology* 8, 551 (1924). — HUBER, H.: Zur Kenntnis der Arrhythmien bei Morbus Basedowii. *Z. klin. Med.* 87 (1919). — HUCHARD: Nature et traitement du goitre exophthalmique. *J. des Pract.* 1900, 157. — HUFSCHEID, W.: Blutkörperchen-senkung bei Thyreotoxikosen in ihrer Beziehung zur G.U. und klinischem Bild und ihr Verhalten während der Strahlentherapie. *Klin. Wschr.* 1930 II, 1573. — HUNT REID: The acetone test for thyroid and of some alterations of metabolism. *Amer. J. Physiol.* 63, 257 (1923). — HUTTER, K.: Über den Einfluß der Jahreszeit auf Hyperthyreosen. *Dtsch. Z. Chir.* 211, 346 (1928).

JABOULAY: La régénération du goitre extirpé dans la maladie de Basedow et la section du sympathique cervical dans cette maladie. *Lyon méd.* 28, 12 (1896). — Schmidts Jb. 250, 131; 251, 129 (1896). — La section du sympathique cervical dans les goîtres et la maladie de Basedow. *Lyon méd.* 29, 211, (1897). — Schmidts Jb. 254, 132, (1897). —



JACKSON, A. S.: Conclusions based on a study of 4000 cases of goitre. *Ann. Surg.* **79**, 840 (1924). — Goitre and other diseases of the thyroid gland. New York: P. B. Hoeber 1926. — JACOBOWITZ, H.: Basedow und Jahreszeit. *Med. Klin.* **1932 I**, 307. — JAGIC u. SPENGLER: Über die therapeutische Anwendung des Jods bei Strumen. *Wien. klin. Wschr.* **1923 I**, 264. — Weitere Beobachtungen über die Jodwirkung bei Strumen. *Wien. klin. Wschr.* **1924 I**, 116. — JANNEY, N. W.: Concerning the pathogenesis of thyrotoxicosis. *Endocrinology* **6**, 633, 795 (1922). — JANSEN u. ROBERT: Die Jodfrage beim Kropfproblem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **157**, 224 (1924). — JELLINEK: Über ein bisher nicht beobachtetes Symptom der BASEDOWschen Krankheit. *Wien. klin. Wschr.* **1904 I**, 349. — JENDRASSIK, E.: Vom Verhältnis der Polyomyelenzephalitis zur Basedowkrankheit. *Arch. f. Psychiatr.* **17**, 301 (1886). — JENKINSON, E. L.: The Roentgen therapy of exophth. goitre. *Radiology* **6**, No 5, 380 (1926). — JOHNSON, W. O.: Psychose und Hyperthyreoidismus. *J. nerv. Dis.* **67**, 6 (1928). — JOHNSTON: Clinical remarks on exophth. goitre with special reference to its possible etiology. *Lancet* **1893 II**, 1121. — JONNESCO, TH.: Totale und beiderseitige Resektion des Nerv. sympath. cervic. behufs Behandlung des Morbus Basedowii und der Epilepsie. *Zbl. Chir.* **24**, 39 (1897). — La résection totale et bilatérale du sympathique cervical. *Annales l'Ocul.* **117**, 161 (1897).

KACENELSON, A.: Aus der Kasuistik der Myasthenie mit endokrinen Störungen. *Zbl. Neur.* **40** (1925). — KAESS: Untersuchungen über die Viskosität des Blutes bei Morbus Basedowii. *Bruns. Beitr.* **82** (1912). — KAHLE, O.: Über die Erweiterung des Symptomenkomplexes bei der BASEDOWschen Krankheit. *Prag. med. Wschr.* **13**, Nr 30 u. 32 (1888). — KAST, A.: Zur Symptomatologie der BASEDOWschen Krankheit. *Arch. f. Psychiatr.* **22**, 524 (1890). — KEESER, E. u. J.: *Arch. f. exper. Path.* **125**, 251 (1927). — KENDALL, E. C.: The chemical and physiologic nature of the active constituent of the thyroid. *Med. Clin. N. Amer.* **3**, 383 (1919). — Chemistry of the thyroid secretion. The Harvey lectures, 1919/1920, Ser. XV., p. 40. — Thyroxine. *Proc. Acad. natur. Sci. Philad.* **2**, 48 (1921). — The chemistry and the pharmacological action of thyroxine. *Ann. clin. Med.* **1**, 256 (1923). — Thyroxine. New York. Chem. catalog. comp., 1929. — KENDALL, E. C. u. OSTERTAG: *J. of biol. Chem.* **40**, 265 (1919). — KEPLER, E. u. W. BOOTHBY: Creatinuria in hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 476 (1932). — KERR, W. J. and G. C. HENSEL: *Arch. int. Med.* **31**, 398 (1923). — KESSEL, L. u. H. TH. HYMANN: Exophth. goitre (Graves' syndrome) and involuntary nervous system XI. Causes of death, with especial reference to pathogenesis and treatment by thyroxine of „acute crises“. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 23 (1925). — KLENBÖCK: Über Reizwirkung bei Röntgenbehandlung von Struma und BASEDOWscher Krankheit. *Fortschr. Röntgenstr.* **14**, 501 (1909). — *Fortschr. Röntgenstr.* **21**, 410 (1914); **22**, 501 (1915). — KILLDUFFE: *Arch. of Otolaryng.* **8**, 185 (1928). — KIMBALL, O. P.: Induced hyperthyroidism. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1709 (1925). — KISCH, F.: Arbeitsstoffwechsel bei Basedow. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 697. — KLEIN, W.: Über die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung beim Morbus Basedowii. *Z. exper. Med.* **75**, 842 (1931). — KLEINSCHMIDT, O.: Die Vor- und Nachbehandlung Basedowkranker mit Chinin. *Zbl. Chir.* **50**, 1425 (1923). — KLEWITZ, F.: Die Behandlung der BASEDOWschen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1734. — Über die Tierblutbehandlung bei Basedowischer Krankheit. *Med. Welt* **1933**, 427. — KLEIN, H.: Über striopallidäre und bulbäre Symptome bei Basedow (Encephalopathia thyreotoxica?). *Mscr. Psychiatr.* **65**, 138 (1927). — KLOSE, H.: Die BASEDOWsche Krankheit. *Bruns. Beitr.* **76**, 3 (1912). Die BASEDOWsche Krankheit. *Erg. inn. Med.* **10** (1913). — Über Geistesstörungen bei Morbus Basedowii. *Med. Klin.* **1920 I**, 978. — Morbus Basedowii durch sekundäre Tumoren der Schilddrüse. Beobachtungen bei Hypernephrommetastasen. *Arch. klin. Chir.* **134**, 439 (1925). — Die Chirurgie der BASEDOWschen Krankheit. *Neue Deutsche Chirurgie*, Bd. 44. Stuttgart: Ferdinand Enke 1929. — KLOSE, H. u. A. HELLWIG: Über Kopfreizdive. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1885. — Der thymogene Basedow. *Arch. klin. Chir.* **128**, 175 (1924). Ist die Resektion des Cervicalsympathicus eine zielbewußte Basedowoperation? *Klin. Wschr.* **1923 I**, 627. — KNIPPING: Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung. *Erg. inn. Med.* **31** (1927). — KOBES: Zur Jodtherapie der Thyreotoxikosen. *Ther. Gegenw.* **1922**, Nr 1. — KOCHER, A.: Über Morbus Basedowii. *Grenzgeb. Med. u. Chir.* **9**, 1 (1902). Morbus Basedowii. KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1919. — Umfrage über die Behandlung des Hyperthyreoidismus. *Med. Klin.* **1926 II**, 19. — Resultate chemischer und histologischer Untersuchungen über die Art und Bedeutung des Jod in der Schilddrüse und in der Struma. Internat. Kropfkongr. Bern 1927. Bern: H. Huber 1928. — KOCHER, TH.: Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. inn. Med. 1906. — Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. *Arch. klin. Chir.* **87** (1908). — KÖBEN: De exophth. ac Struma cum cordis affectione. Inaug.-Diss. Berolini 1855. — KÖHLER: Morb. Basedowii auf Syphilis beruhend. *Berl. klin. Wschr.* **1894**. — KÖNIG, W.: Theoretische und experimentelle Grundlagen zur Behandlung der BASEDOWschen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 634. — *Arch. klin. Chir.* **156**, 1 (1929). — Erfahrungen über basische Ernährung als kooperative



Basedowbehandlung. Arch. klin. Chir. **164**, 218 (1931). (PAYR-Festschrift.) — KOMMERELL, B.: Über die Behandlung des Morbus Basedowii mit Dijodtyrosin. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1386. — Erfahrungen mit der Diätbehandlung des Morbus Basedowii. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 205 (1931). — Über die Ursache der Steigerung des Arbeitsstoffwechsels bei Morbus Basedowii. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 308 (1931). — KOOPMAN, J.: Technique of complement fixation reaction in Basedow disease. Proc. N. Y. path. Soc. **21**, 56 (1921). — Über konjugale und luetische BASEDOWsche Krankheit. Wien. klin. Wschr. **1925 II**, 1159. — KOSLOWSKY, S.: Über die Behandlung der BASEDOWschen Krankheit mit Ovarialpräparaten. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 928. — KOTTMANN: Kolloidchemische Untersuchungen über Schilddrüsenprobleme nebst einer neuen serologischen Untersuchungs-methodik. Schweiz. med. Wschr. **1920 I**, 644. — KOTTMANN, K. u. A. LIDSKY: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. I. Über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Schilddrüse. II. Über den Fibringehalt des Blutes in Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion. Z. klin. Med. **71**, 344, 362 (1910). — KOWITZ, H. L.: Experimentelle Untersuchungen zu dem Problem der Schilddrüsenfunktion. Z. exper. Med. **34**, 457 (1923). Über Beobachtungen der Einwirkung chirurgischer Therapie auf die Funktion der Schilddrüse. Klin. Wschr. **1924 II**, 2242. — Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung. Erg. inn. Med. **27**, 307 (1925). — KRAEPELIN: Klinische Psychiatrie, I. Teil, S. 1321. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1927. — KRAUS, F.: Über Kropfherz. Wien. med. Wschr. **1899 I**, 416. — Dtsch. med. Wschr. **1906 II**, Nr 47 u. 50. — Die Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. inn. Med. 1906. — v. SCHJERNING-KREHLS Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg, Bd. 3. Leipzig 1921. — KRAUS, F. u. FRIEDENTHAL: Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berl. klin. Wschr. **1908 II**, 1709. — KRAUS, H. u. LUDWIG: Klinische Beiträge zur alimentären Glykosurie. Wien. klin. Wschr. **1891 I**, 898. — KRAUS, H. u. MEDVEI: Die Blutgruppenverteilung bei Hyperthyreosen. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 493. KRAUSE, P.: Die Röntgentherapie der BASEDOWschen Krankheit. Strahlenther. **27**, 393 (1927). — KRAUSS, ERICH: Untersuchung über den minimalen Eiweißverbrauch des Menschen unter gesunden und krankhaften Bedingungen. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926). — Ruhe-Nüchternumsatz und spezifisch-dynamische Fleischeiweißwirkung bei endogener Magerkeit. Z. klin. Med. **112**, 289 (1930). — KRAUSS, E., E. BRUNI u. RETTIG: Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Veränderungen der Schilddrüsenfunktion. Z. klin. Med. **112**, 19 (1929). — KRAUSS, W.: Über die Anatomie der glatten Muskulatur der Orbita und der Lider, speziell die Membrana orb. muscosa. Münch. med. Wschr. **1911 II**, 1993. — Zur Anatomie der glatten Muskulatur der menschlichen Augenhöhle nach Untersuchung am Neugeborenen. Arch. Augenheilk. **71**, 272 (1912); **72**, 20 (1912). — KRECH: Über Aminosäurenausscheidung während der Jodbehandlung und nach der Operation Basedowkranker. Arch. klin. Chir. (Festband für KÜTTNER) **1932**. — KRECKE, A.: Zur Verständigung über die Behandlung der BASEDOWschen Krankheit. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 261. — KROTOSKI, J.: Encephalopathische Komplikation der BASEDOWschen Krankheit. Klin. Wschr. **1934 I**, 1024. — KRUCHEN, C.: Röntgentherapie des Hyperthyreoidismus und des Morbus Basedow. Fortschr. Röntgenstr. **36**, 42 (1927). — KUBIK, J.: Der Einfluß des Exophthalmus auf die Augenmuskulaturwirkung nebst Bemerkungen über einzelne Augensymptome bei Morbus Basedowii. Klin. Mbl. Augenheilk. **74**, 289 (1925). — KÜTTNER, H.: Diskussion über Morbus Basedowii. Dtsch. Ges. Chir. 40. Kongr. 1911. — KUGELMANN, B.: Über Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beim Morbus Basedowii. Klin. Wschr. **1930 II**, 1533.

LABBÉ, M.: Les modifications du métabolisme basal chez les basédowiens à la suite des traitements physiques (galvano-faradisation et radiothérapie). Bull. Soc. Hôp. Paris **40**, 1298 (1924). — L'iode dans le traitement de la maladie de B. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1928**, 1255. — Morbus Basedow. Ref. franz. Kongr. Med. Lüttich 1930. — LABBÉ, M., H. LABBÉ et F. NEPVEUX: L'hyperglycémie provoquée chez les basédowiens. C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 1014 (1922). — LABBÉ, NEPVEUX et ORNSTEIN: Les albumines du sérum sanguin dans la maladie de B. et les états d'hyperthyroïdie. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 635 (1930). — Rev. franç. Endocrin. **10**, 97 (1932). — LADWIG, A.: Nachuntersuchungen an Basedowoperierten. Ein Beitrag zum Basedowproblem. Arch. klin. Chir. **137**, 367 (1925). — LAMPÉ: Die Blutveränderung bei Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wschr. **1912 I**, 38. — LAMPÉ, LIESEGANG u. KLOSE: Die BASEDOWsche Krankheit. Bruns' Beitr. **77** (1912). — LANDAU, H.: Über die operative Therapie der BASEDOWschen Krankheit. Arch. klin. Chir. **45**, 144 (1927). — LANDSBERG, M.: Med. Klin. **1927 II**, 1817. — LANDSTRÖM, JOHN: Über Morbus Basedowii. Stockholm 1907. — LANG and PRINGLE: Cases of Graves' disease. Special meeting for the collection as to Graves' disease. Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **6**, 105 (1886). — LANGE, H.: Nach MORAWITZ, Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **167** (1931). — LANGE, K.: Wie verhält sich bei den vegetativ Stigmatisierten und Basedowoiden der Grundumsatz und der Arbeitsumsatz? Z. klin. Med. **27**, 926 (1929). — LAROCHE, G.: Les variations de la cholestérolémie chez les thyroïdiens. Presse méd. **1929**, 268. — LAROCHE, G. et WOLFF: Le signe de la thyroïde. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 1218 (1925). — LANZ: Ein

Vorschlag zur diätetischen Behandlung Basedowkranker. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1899**, Nr 23. Weitere Mitteilungen über serotherapeutische Behandlung des Morbus Basedowii. Münch. med. Wschr. **1903**, Nr 4. — LAX, H.: Ein neues Verfahren zur Behandlung der Basedowschen Krankheit. Klin. Wschr. **1928 II**, 2295. — LEDOUX-LEBARD: La radiothérapie dans la maladie de Basedow. 4. Congr. physiothér. méd. langue franç. Arch. Electr. méd. **20** (1912). — LEISCHNER u. MARBURG: Zur Frage der chirurgischen Behandlung des Morbus Basedowii. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, 761 (1910). — LENNEMALIN, F.: Über Lues als ätiologisches Moment bei gewissen Erkrankungen der Sch. und Hypophyse. Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **27**, 441 (1922). — LESCHKE, E.: Basedowausssprache. Arch. klin. Chir. **167**, 92 (1931). — LÉVY, L. et de ROTHSCILD: Physio-Pathologie du corps thyroïde et des autres glandes endocrines. Paris 1911. — LEWIS, W.: The question of a specific myocardial lesion in hyperthyroidism. (Basedow dis.) Amer. J. Path. **8**, 255 (1932). — LEWIT, S. G.: Schilddrüse und Magensekretion. Z. klin. Med. **102**, 440 (1925). — LIEBESNY, P.: Über die kombinierte Wirkung von Jod und Thymus auf den Energie-stoffwechsel bei Hyperthyreosen. Wien. klin. Wschr. **1924 II**, Nr 31/32. — LIEBESNY, P. u. A. VOGL: Beiträge zur Pathologie des respiratorischen Gaswechsels. 2. Mitt. Über den Einfluß chronischer Arsenmedikation auf den Stoffwechsel. Klin. Wschr. **1923 I**, 689. — LIEBIG, F.: Die Chirurgie der Basedowschen Krankheit. Klin. Wschr. **1924 II**, 1290. — LIEK, E.: Operation oder Röntgenbehandlung beim Morbus Basedowii. Dtsch. Z. Chir. **166**, 144 (1921). — Zur Basedowausssprache. Dtsch. Z. Chir. **193**, 246 (1925). — Die Basedowsche Krankheit. München: Otto Gmelin 1929. — LINDEN, VAN u. DE BUCK: Zit. nach ALB. KOCHER. Morbus Basedowii. KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1. 1919. — LISSNER, H.: Hyperthyroidism: A new clinical sign. Endocrinology **7**, 431 (1923). — LOEBEL, R.: Zur physikalischen Behandlung des Morbus Basedowii. Z. physik. Ther. **33**, 197 (1927). — LOEPER, M., A. LEMAIRE et J. TONNET: La fonction protéocrasique du corps thyroïde. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **45**, 1206 (1929). — LOEPER, M. et J. OLLIVIER: Borate de soude et corps thyroïde. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **41**, 734 (1925). — LOEPER, M., TONNET et LEBERT: L'augmentation relative de la sérine du sang dans l'hyperthyroïdisme. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 424 (1929). — LOEWI, O.: Wien. klin. Wschr. **1907 I**, Nr 25. — Arch. f. exper. Path. **59** (1908). — LOEWY, A. u. H. ZONDER: Morbus Basedowii und Jodtherapie. Klinische und gasanalytische Beobachtungen. Dtsch. med. Wschr. **1921 II**, 1387. — LOUCKS, R. E.: Pathological classification of thyroid gland diseases with radium treatment in toxic goitre. Amer. J. Roentgenol. **8**, 755 (1921). — Radium treatment of toxic goitre with metabolic deductions. Amer. J. Roentgenol. **10**, 767 (1923). — Clinical evidence of thyrotoxic control after radium therapy. Amer. J. Roentgenol. **18**, 509 (1927). — LUBLIN, A.: Neuere klinische Beobachtungen bei Thyreotoxikosen. Z. klin. Med. **114** (1930). — LUEG, W. u. GRASSHEIM: Welche Folgerungen lassen sich für die Schilddrüsenfunktion durch vergleichende Untersuchungen von Grundumsatz und Polarisationskapazität der menschlichen Haut ziehen? Z. klin. Med. **110**, 531 (1929). — LUNDBERG, E.: Traitement anti-hormonal de la maladie de B. Acta med. scand. (Stockh.) **16**, Suppl., 274 (1926). — LUSTIG, G.: Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit. Inaug.-Diss. Würzburg 1890 (unter LEUBE).

MACCHIORO, G.: La fluoroterapia nel morbo di Flajani-Basedow. Riforma med. **1932**, 1436. — MACKENZIE, H.: A lecture on Graves' disease. Brit. med. J. **1905**, 1077. — MACKENZIE-ROTHBERGER: Lehrbuch der Herzkrankheiten, 2. Aufl. Berlin 1923. — MCKINLAY, C. A.: The vital capacity of the lungs and its significance in hyperthyroidism. Arch. int. Med. **34**, 168 (1924). — MAGER, A.: Hyperglykämie bei Morbus Basedowii und Thyreotoxikosen. Z. klin. Med. **121**, 465 (1932). — MAGNUS-LEVY, A.: Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Berl. klin. Wschr. **1895 II**, 650. — Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Gas- und Stoffwechseluntersuchungen bei Schilddrüsenfütterung, Myxödem, Morbus Basedowii und Fettleibigkeit. Z. klin. Med. **33**, 269 (1897). — Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger Drüsen ohne Ausführungsgang. v. NOORDENS Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 2. Aufl., Bd. 2. 1907. — Über Aufgaben und Bedeutung von Respirationsversuchen für die Pathologie des Stoffwechsels, 2. Aufl. Berlin: August Hirschwald 1907. — MAJOR, R.: Hyperthyroidism associated with acidosis. Med. Clin. N. Amer. **7**, 1065 (1924). — MANNA-BERG, J.: Über Versuche, die Basedowsche Krankheit mittels Röntgenbestrahlung der Ovarien zu behandeln. Wien. klin. Wschr. **1913 I**, 693. — MARANON, G.: La hiperclorhidria en el Hiperthireoidismo. Rev. ibero-amer. Ciencias med., Juni **1912**. — Le facteur émotionnel dans la pathogénie des états hyperthyroïdiens. Ann. Méd. **9**, 81 (1921). — MARCUSE: Zur Kenntnis des Männer- und Kriegsbasedow. Dtsch. med. Wschr. **1917 I**, 70. — MARIE, P.: Contribution à l'étude et au diagnostic des formes frustes de la Malad. de Basedow. Thèse de Paris. Schmidts Jb. **200** (1883). — MARINE und LENHART: Further observations on the relation of iodine to the structure of the thyroid glands in the sheep, dog, hog and ox. Arch. int. Med. **3**, 66 (1909). — Effects of the administration or the withholding of



iodine containing compounds in normal, colloid or actively hyperplastic (parenchymatous) thyroids of dogs. Arch. int. Med. **4**, 253 (1909). — Relation of iodine to the structure of human thyroids. Arch. int. Med. **4**, 440 (1909). — MARK, R. E.: Hyperthyroidationsversuche an Hunden. Pflügers Arch. **209**, 693 (1925). — MATTHES, M.: Zum Stoffwechsel bei Morbus Basedowii. Kongr. inn. Med. 1897. S. 232. — MATTI: Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Erg. inn. Med. **10** (1912). — MAYO, CH.: Adenoma with hyperthyroidism. Ann. Surg. **72**, 134 (1920). — MAYO, CH. and W. M. BOOTHBY: The mortality following operations on the thyroid gland. J. amer. med. Assoc. **80**, 991 (1923). — MAYO, CH. and S. PEMBERTON: Surgery of the thyroid and its mortality. Ann. Surg. **78**, 145 (1923). — MEANS, J. H.: Hyperthyroidism-toxic goitre. Med. Clin. N. Amer. **3**, 1077 (1920). — Determination of the basal metabolism as a method of diagnosis and as a guide to treatment. J. amer. med. Assoc. **77**, 347 (1921). — The diagnostic use of iodine in thyrotoxicosis. Ann. int. Med. **7**, 439 (1933). — MEANS, J. H. u. AUB: Der Basalstoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit. Arch. int. Med. **25**, Nr 6 (1919). — MEANS, J. H. and HOLMES: Further observations on the Roentgen-ray treatment of toxic goitre. Arch. int. Med. **31**, 303 (1923). — MEDVEI: Zur Frage der prinzipiellen Unterscheidung zwischen Morbus Basedowii und Hyperthyroidismus. Klin. Wschr. **1933 II**, 1563. — MELCHIOR, E.: Über den heutigen Stand des Basedowproblems in Theorie und Praxis. Berl. klin. Wschr. **1921 II**, 1453, 1500. — Die Chirurgie der Basedowschen Krankheit. Bruns' Beitr. **131**, 331 (1924). — Basedow und Thymus. Zbl. Chir. **1931**, 717. — MELCHIOR, E. u. M. NOTHMANN: Zur Frage der tetanischen Reaktion nach Kropfoperation. Zbl. Chir. **1926**, H. 32, 2002. — MENDEL: Zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wschr. **1892 I**, Nr 5. — MENDEL, F.: Intravenöse Chemotherapie der Basedowschen Krankheit. Ther. Gegenw. **1910**, H. 2. — Eine intravenöse Chemotherapie der Basedowschen Krankheit und des Kropfes. Dtsch. med. Wschr. **1922 II**, 896. — MENDERSHAUSEN, A.: Histologische Untersuchungen der endokrinen Organe bei perniziöser Anämie. Klin. Wschr. **1925 II**, 2105. — MENSCH: Blutkörperchenenkungsmethode in der Chirurgie. Münch. med. Wschr. **1924 II**, 1396. — MERKE, F.: Die Grundumsatzbestimmungen bei Kropfpatienten mit dem KROGHschen Apparat. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**, 488. — Die Jodbehandlung der Hyperthyreosen. Schweiz. med. Wschr. **1926 I**, 78. — Über die histologischen Veränderungen und die Jodspeicherung in Basedowschilddrüsen nach großen Jodgaben. Bruns' Beitr. **140**, 375 (1927). — Über die Wirkung des Gynergens beim Morbus Basedowii. Schweiz. med. Wschr. **1927 I**, 833. — Die Vor- und Nachbehandlung bei Basedowoperationen. Chirurg **1** (1929). — Die Gründe für das Versagen der präoperativen Jodbehandlung der Basedowschen Krankheit. Chirurg **2**, 1113 (1930). — MEULENGRACHT, E.: Morbus Basedowii und perniziöse Anämie. Klin. Wschr. **1929 I**, 18. — MICHAUD, L.: Die Behandlung der Basedowschen Krankheit vom internistischen Standpunkte. Chirurg **2**, 1105 (1930). — MIKULICZ: Die Thymusfütterung bei Basedowscher Krankheit. Berl. klin. Wschr. **1895 I**, 342. — MINKOWSKI, O.: Die Erkrankungen durch Einwirkung giftiger Gase. SCHJERNING-KREHLS Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. 3. Leipzig 1921. — MINOR, J.: Über sakkadiertes Atmen der Basedowkranken. Z. Neur. **12**, 552 (1912). — MISSKE, B.: Zur Jodbehandlung der Strumen und Hyperthyreosen unter Berücksichtigung der Verhältnisse in Mitteldeutschland. Ther. Gegenw. **1933**, 292. — MISSKE, B. u. SCHÖNE: Das Elektrokardiogramm bei Schilddrüsenerkrankungen. Z. klin. Med. **125**, 387 (1933). — MODERN, F. S.: Encephalopathia thyreotoxica. Klin. Wschr. **1931 II**, 1359. — MOEBIUS, P. J.: Über das GRÄFESche Symptom und eine Störung der Konvergenz. Schmidts Jb. **1883**. — Die Schilddrüsentheorie. Schmidts Jb. **210** (1886). — Die Basedowsche Krankheit. NOTHNAGELS Handbuch. 2. Aufl., Bd. 22. Wien 1906. — MÖLLER, FRIIS: Magenfunktion bei Morbus Basedowii. Hospitid. **57**, 97 (1914). — MOEWES, C.: Die chronische Lymphocytose im Blutbild als Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit. Dtsch. Arch. klin. Med. **120** (1916). — MOLDAWSKY, J.: Über die Wechselbeziehungen zwischen der Schilddrüse und den blutbildenden Organen. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1875. — MOLLER, E.: Clinical investigations as to the basal metabolism in diseases of the thyroid gland. Acta med. scand. (Stockh.) **7**, Suppl., 32 (1924). — MOOS, E.: Über psychische Behandlung von Basedowkranken. Dtsch. klin. Wschr. **1928 II**, 1795. — MORAWITZ, P.: Der Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167**, 359 (1931). — Morbus Basedow. Ther. Gegenw. **1931**, 224. — MORGAGNI: Zit. nach BUSCHAN. Die Basedowsche Krankheit. — MORL, T.: Über das Auftreten thyreotoxischer Symptome bei Geschwulstmetastasen in der Schilddrüse. Frankf. Z. Path. **12**, 2 (1913). — MOULINIER: Tachycardie basedowienne avec alternance et bigéminisme cardiaque. Gaz. Sci. méd. Bordeaux **1914**, 363. — MÜLLER, FR. V.: Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **51**, 41 (1893). — Zur Therapie der Schilddrüse. Ther. Gegenw. **1925**, Nr 1/3. — MÜLLER, HEINR.: Über glatte Muskeln an den Augenlidern der Menschen und der Säugetiere. Z. Zool. **1858**. — MÜLLER, A. u. P. SAXL: Über Kaliumgelatineinjektionen. Ther. Mschr. **26** (1912). — MURRAY, G. R.: The Bradshaw Lecture on exophth. goitre. Brit. med. J. **2** (1905). — The cause of exophthalmus in Graves' disease. Brit. med. J. **540** (1916). — MUSSEY, R. D.,



W. PLUMMER and W. BOOTHBY: Pregnancy complicating exophth. goitre and adenomatous goitre with hyperthyroidism. J. amer. med. Assoc. **87**, 1009 (1926).

NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 7. Wien: Alfred Hölder 1906. — NEISSER, E.: Über Jodbehandlung bei Thyreotoxikose. Berl. klin. Wschr. **1920 I**, 461. — NEUMANN, H.: Kann die READSche Formel dem praktischen Arzt als Ersatzmethode zur Grundumsatzbestimmung empfohlen werden? Klin. Wschr. **1923 II**, 1449. — NOORDEN, K. H. v.: Zur Kenntnis der vago-tonischen und sympathikotonischen Fälle von Morbus Basedow. Inaug.-Diss. Kiel 1911. — NOORDEN, v. u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit. Berlin: Julius Springer 1927. — NOORDEN, v. SALOMON: Handbuch der Ernährungslehre. Berlin: Julius Springer 1920. — NORDENTOFT, S. u. P. BLUME: Über die Röntgenbehandlung des Morbus Basedowii nebst Bericht über 100 strahlenbehandelte Fälle. Strahlenther. **11**, 749 (1920). — NOTHMANN, M.: Über den Insulingehalt des Blutes unter dem Einfluß von Adrenalin, Ergotamin, Pituglandol und Insulin. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 401. — NOTTHAFT, v.: Ein Fall von artifiziellem akutem thyroogenem Morbus Basedowii. Zbl. inn. Med. **1898**, Nr 15. — NUERNBERG, H. u. E. WIDMANN: Blutjoduntersuchung bei vegetativ Stigmatisierten. Klin. Wschr. **1931 II**, 1712.

OLMES, H.: Beitrag zur Bestimmung des Grundumsatzes mittels der READSchen Formel. Klin. Wschr. **1933 II**, 1252. — OPPENHEIM: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 2. Aufl. Berlin: S. Karger 1924. — ORATOR, V.: Neue Gesichtspunkte in der Beurteilung der pharmakodynamischen Funktionsprüfung. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 420 (1923). — OSSOKIN, N. E.: Zur Frage der Innervation der Glandula thyroidea. Z. Biol. **63**, 443 (1914). — OSWALD, A.: Zur Kenntnis des Thyreoglobulins. Z. physiol. Chem. **32**, 121 (1901). — Weiteres über Thyreoglobulin. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **2**, 545 (1902). — Die Schilddrüse in der Physiologie und Pathologie. Leipzig 1916. — Aus der Schilddrüsen-pathologie. Dtsch. med. Wschr. **1924 II**, 1282. — Das Basedowherz. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**, 50. — Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nervensystem. Klin. Wschr. **1925 I**, 1053. — Über das sogenannte gleichzeitige Vorkommen von Basedow und Myxödem beim gleichen Individuum. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 187 (1929).

PALMER, W. B.: The effect of iodine on creatinuria in hyperth. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 229 (1927). — The significance of abnormal metabolic features in the management of thyrotoxicosis. Amer. J. int. Med. **3**, 651 (1930). — PARADE, G. W.: Dijodtyrosinbehandlung des thyrotoxischen Vorhofflimmerns. Klin. Wschr. **1933 II**, 1329. — Die thyrotoxischen Arrhythmien des Herzens und ihre Behandlung. Z. klin. Med. **123**, 810 (1933). — PARADE u. RAHM: Über das Verhalten der Herzgröße beim Morbus Basedowii nach Schilddrüsenreduktion. Z. klin. Med. **126**, 667 (1934). — PARHON, C. S. et A. MARBE: Contribution à l'étude des troubles mentaux de la maladie de Basedow. Encéphale **5** (1906). — PARISOT, J. et G. RICHARD: Réactions organiques aux extraits thyroïdiens dans les troubles de la fonction thyroïde «le signe de la thyroïde». Méd. Hôp. Bull. Soc. Biol. Paris **1922**, 806. — PARRY: Collect. from the unpublished medic. writings of the late. London: C. H. Parry 1825. — PARTSCH, F.: Zur Frage der Resektion des sympathischen Halsgrenzstranges bei Morbus Basedowii. Dtsch. Z. Chir. **192**, 28 (1925). — PAYR, E.: Wie können wir die Operationssterblichkeit des Morbus Basedowii verringern und zu möglichst großen Zahlen völlig genügender Dauererfolge gelangen? Zbl. Chir. **1928**, Nr 46. — PEMBERTON, J.: Present-day surgical treatment of diseases of the thyroid gland. J. amer. med. Assoc. **85**, 1882 (1925). — Recurring exophth. goitre. Its relation to the amount of tissue preserved in operation on the thyroid gland. J. amer. med. Assoc. **94**, 1483 (1930). — PENDE, N.: Leber und Schilddrüse: Die Hyperfunktion der Leber bei Basedowscher Krankheit. Endokrinologie **1**, 161 (1928). — PETERSON, W. F., H'DOUBLER-LEVINSON and LAIBE: The Kottmann reaction for thyroid activity. J. amer. med. Assoc. **78**, 1022 (1922). — PETRÉN, K.: Jodine and Morbus Basedowii. Endocrinology **11**, 1 (1927). — PETTAVAL, CH. A.: Beitrag zur pathologischen Anatomie der BASEDOWschen Krankheit. Dtsch. Z. Chir. **116**, 488 (1912). — Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **27**, 694 (1914). — PFAHLER, G. E.: The treatment of hyperthyroidism by radiation. Med. Clin. N. Amer. **1921**, Nr 5, 853. — The treatment of hyperthyroidism by Roentgen-rays. Amer. J. Electrother. a. Radiol. **1924**, Nr 42, 207. — PFAHLER, G. E. and J. VASTINI: Results of R-Therapy in goiter, based upon observations in 400 cases. Amer. J. Roentgenol. **24**, 395 (1930). — PREIFFER: Zur Röntgenbehandlung des Kropfes. Bruns' Beitr. **48**, 367 (1906). — PICK, E. P.: Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1532. — PIORRY: Goitre exophtalmique. Gaz. hebdom. **1862**, 477. — PLATT, R.: Über die Behandlung des Morbus Basedowii mit Ergotamin. Klin. Wschr. **1930 I**, 258. — PLUMMER, H.: Interrelationship of function of the thyroid gland and its active agent, thyroxine, in the tissues of the body. J. amer. med. Assoc. **77**, 243 (1921). — PLUMMER, H. and W. M. BOOTHBY: Amer. J. Physiol. **55**, 285. — The value of iodine in exophth. goitre. Illinois med. J. **46**, 401 (1924). — POLAK-DANIELS, L.: Über den Basedowkomplex.

- Geneesk. Bl. (holl.) **31**, 61 (1933). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **71**, 477. — POLLITZER, H.: Über Volumen pulmonalis diminutum als Symptom des Morbus Basedowii. Wien. klin. Wschr. **1924 II**, 735. — PORDES, F.: Die Röntgenbestrahlung der Schilddrüse bei Erkrankungen dieses Organes und bei anderen Störungen. Strahlenther. **33**, 652 (1929). — PORGES, O.: Umfrage über die Behandlung des Hyperthyreoidismus. Med. Klin. **1927 I**, 201. — PORGES, O. u. R. PRIBRAM: Über den Einfluß verschiedenartiger Diätformen auf den Grundsatz bei Morbus Basedowii. Wien. klin. Wschr. **1908 II**, 1584. — PORTRET et HELLE: Sur le traitement électrique du goitre exophtalm. J. Radiol. et Electrol. **9**, 55 (1925). — PRÜFFER, J.: Anregung zur Erörterung der Strahlenbehandlung Basedowkranker (6 Todesfälle im Anschluß an Strahlenbehandlung Basedowkranker binnen 4 Jahren). Münch. med. Wschr. **1931 II**, 2187. — PULAY, E.: Thyreoidismus und Morbus Basedowii als eine Form der traumatischen Neurose. Z. klin. Med. **88**, 86 (1919).
- QUERVAIN, F. DE: Die akute nicht eitrige Thyreoiditis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **2**, Suppl. (1904). — Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfarten und ihre Einwirkung auf das biologische Verhalten des Blutes. Schweiz. med. Wschr. **1923 I**, 10. Neue Fragen aus der Schilddrüsenphysiologie vom Standpunkte der Schilddrüsenpathologie aus beurteilt. Erg. Physiol. **24**, 701 (1925). — Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse. Jena 1926. — Zur Frage der Dysfunktion der innersekretorischen Drüsen. Schweiz. med. Wschr. **1927 I**, 840. — QUERVAIN, F. DE u. PEDOTTI: Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung des endemischen Kropfes. Klinische Beobachtungen über den respiratorischen Quotienten. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 646 (1926).
- RAAB, L.: Beitrag zur Behandlung des Morbus Basedowii. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 909. — RAHM, H.: Die Röntgentherapie der BASEDOWSchen Krankheit und ihre Gefahren. Klin. Wschr. **1929 I**, 1131. — Zur Pathogenese und Therapie des Morbus Basedowii. Nervenarzt **1930**, H. 1. — Die BASEDOWSche Krankheit. Erg. Chir. **25**, 564 (1932). — RAHM u. HAAS: Die prä- und postoperative Jodbehandlung beim Morbus Basedowii. Bruns' Beitr. **149**, 365 (1930). — Der Tod beim Basedow. Zbl. Chir. **1930**, Nr. 6, 322. — RAHM, H. u. G. W. PARADE: Blutdruckmessungen an Basedowpatienten. Arch. klin. Chir. **170**, 69 (1932). — RAUBER: Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Bd. 1. — RAUTMANN, H.: Schilddrüse und BASEDOWSche Krankheit. Med. Klin. **1921 I**, 646, 688. — RAVE: Die Röntgentherapie bei Struma und Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Bonn 1911. — Z. Röntgenkde **13**, 37, 96 (1911). — READ, J. M.: Correlation of basal metabolic rate with pulse rate and pulse pressure. J. amer. med. Assoc. **78** (1922). — The use of iodine in exophth. goitre. Endocrinology **8**, 747 (1924). — RECKLINGHAUSEN: Jugendliche Osteomalacie mit BASEDOWScher Krankheit. Festschrift zu RUDOLF VIRCHOWS 70. Geburtstag, 1891. S. 20. — REDLICH, F.: Über die Gefahren der Jodtherapie des Morbus Basedowii und der Hyperthyreosen. Wien. klin. Wschr. **1925 II**, 1102. — REHN, L.: Über die Exstirpation des Kropfes, bei Morbus Basedowii. Berl. klin. Wschr. **1884 I**, 763. — REINHARD, W.: Über die trophische Nervenversorgung der Schilddrüse. Virchows Arch. **254**, 507 (1915). — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des Hals-sympathikus zur Schilddrüse. Dtsch. Z. Chir. **180**, 170 (1923). — Die Sympathikus-Ganglienexstirpation bei Morbus Basedowii. Dtsch. Z. Chir. **180**, 177 (1923). — REMENY: Wien. klin. Wschr. **1933 I**, Nr. 20. — REUTER, A.: Zur Kenntnis der Myasthenie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **120**, 131 (1931). — Stoffwechsel- und Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur. Erg. inn. Med. **1935**, 49. — REVILLIOD, L.: Le thyroïdisme et le thyroïdisme et leurs équivalents. Rev. méd. Suisse rom. **15**, No 8 (1895). — RICHTER, P. F.: Über Insulinbehandlung des Morbus Basedowii. Med. Klin. **1925 II**, 1454. — RIEDEL: Die Frühoperation bei Morbus Basedowii. Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1532. — RIEDER, W.: Kritisches zur Röntgenbestrahlung des Morbus Basedowii. Strahlenther. **36**, 64 (1930). — Röntgenbestrahlung des Basedowkropfes. Chirurg **3**, 505 (1931). — RIENHOFF, W. F. jr.: Involutional or regressive changes in the thyroid gland in cases of ex. goitre and their relation to the origin of certain of the so-called adenomas. Arch. Surg. **13**, 391 (1926). — A new conception of some morbid changes occurring in diseases of the thyroid gland, based on experim. studies of the normal gland and the thyroid in ex. goitre. W. J. Surg. **39**, 421 (1931); Medicine **10**, 257 (1931). — RIESE, W.: Basedow und Stammganglien. Klin. Wschr. **1930 II**, 2479. — RIML, O. u. H. G. WOLFF: Über den Angriffspunkt der thyreogenen Stoffwechselwirkung. Klin. Wschr. **1930 II**, 1871. — RÖVEKAMP, T.: Jod-Basedow und Röntgentherapie. Röntgenprax. **5**, 100 (1933). — ROGERS, L.: The adrenaline test for thyrotoxicosis. Lancet **1928 II**, 970. — ROHRBÖCK, J.: Jod-Atoxyl in der Therapie der BASEDOWSchen Krankheit. Orvoscépzés (ung.) **15**, 29 (1925). Zit. Kongreßzbl. inn. Med. **42**, 534. — ROOS: Über die Wirkung des Jodothylin. Z. phys. Chem. **22**, 18 (1896). — ROSENBACH: Zbl. Nervenheilk. **1886**, Nr. 17. — ROSENBERG, M.: Die Bedeutung der READSchen Formel zur Erkennung der Thyreotoxikosen. Med. Welt **1933**, 184. — ROSENBLUM, H. and S. LEVINE: What happens eventually to patients with hyperthyroidism and significant heart disease following subtotal thyroidectomy? Amer. J. med. Sci. **185**, 219 (1933). — ROSENFELD, G. Med. Sekl. Schles. Ges. vaterländ. Kultur. Klin. Wschr. **1924 II**, 1290. — ROTH, N.: Respiratorische



Stoffwechselversuche an röntgenbehandelten Basedowkranken. Wien. Arch. inn. Med. **3**, 367 (1922). — ROTHACKER: Einige Fälle von Hyperthyreoidismus. Münch. med. Wschr. **1916 I**, 99. — ROTHER, J.: Die Röntgenbehandlung der Basedowkrankheit. MEYERS Lehrbuch der Strahlentherapie. Berlin u. Wien 1926. — ROTHLIN, E.: Über die spezifisch wirkenden Substanzen des Mutterkorns. Klin. Wschr. **1922 II**, 2294–2341. — ROUSSY, G. et L. CORNIL: La maladie de Basedow et la guerre, critique de l'origine émotionnel du goitre exophth. Presse méd. **28**, 753 (1920). — RUDINGER, C.: Über Eiweißumsatz bei Morbus Basedowii. Wien. klin. Wschr. **1908 II**, Nr 46. — RÜTZ, A.: Über Vorbereitung und Nachbehandlung von Basedowoperationen mit Gynergen (Sandoz). Med. Klin. **1926 I**, 736.

SAENGER, B. and E. HUN: The glucose mobilisation rate in hyperthyroidism. Arch. int. Med. **30**, 397 (1922). — SAENGER u. SUDECK: Über den Morbus Basedowii. Münch. med. Wschr. **1911 I**, Nr 16. — SAINTON, P. et G. EMOND: Les réactions spléniques dans le goitre exophth. Gaz. Hôp. **1930**, 449. — SAINTON et RATHÉRY: Troubles pupillaires dans le syndrome de Basedow. Encéphale **1908**, Nr 7. — SAINTON, P. et SCHULMANN: Sur la valeur du test de Bram à la quinine comme moyen diagnostic du goitre exophthalmique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**, 1304. — La respiration des Basedowiens. Ann. Méd. **12**, 173 (1922). — SALOMON, H.: Gaswechsel bei Morbus Basedowii und Akromegalie. Berl. klin. Wschr. **1904 I**, Nr 24. — SALOMON, H. u. M. ALMAGLIA: Über Durchfälle bei Morbus Basedowii. Wien. klin. Wschr. **1908 I**, 870. — SANDIFORD, J.: The basal metabolic rate in exophthalm. goitre (1917 cases) with a brief description of the technique used by Mayo-Clinic. Endocrinology **4**, 71 (1920). — SATTLER, H.: Die BASEDOWsche Krankheit. GRAFE-SÄEMISCH' Handbuch der Augenheilkunde, 1911. — SATTLER, H. u. L. BORCHARDT: Ätiologie und Pathogenese der BASEDOWschen Krankheit. BRUGSCH' spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Erg.-Bd. 5, S. 223. 1931. — SAUERBRUCH: Der Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **167**, 33 (1931). — SCHERWINSKY, W.: Zur Symptomatologie der BASEDOWschen Krankheit. Endokrinol. **5**, 274 (1929). — SCHILF, E. u. A. HEINRICH: Das histologische Verhalten der Schilddrüse nach einseitiger Halssympathicusexstirpation. Dtsch. med. Wschr. **1924 II**, 1256. — SCHITTENHELM, A.: Schilddrüsenprobleme und Jodstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 803. — Über zentrogene Formen des Morbus Basedowii und verwandter Krankheitsbilder. Klin. Wschr. **1935 I**, 401. — SCHITTENHELM, A. u. BUHLER: Spontankreatinurie bei innersekretorischen Störungen. Z. exper. Med. **95**, 181 (1931). — SCHITTENHELM, A. u. EISLER: Der Blutjodspiegel in seiner pathologisch-physiologischen und klinischen Bedeutung. Klin. Wschr. **1932 I**, 6. — Thyroxin und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1932 I**, 9. — Untersuchung der Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Tätigkeit der Schilddrüse. Klin. Wschr. **1932**, 1092. — SCHLESINGER, H.: BASEDOWsche Krankheit. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 513. — SCHMIDT, AD.: Diskussion zu dem Vortrag über Fettstühle von H. SALOMON. 20. Kongr. inn. Med. 1902. — SCHMIDT, E. O.: Über den Morbus Basedowii. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **33**, 512 (1921). — SCHMIDT, H.: Morbus Basedow und hämorrhagische Diathese. Klin. Wschr. **1931 I**, 186. — SCHMIDT, H. E.: Ein Fall von letal verlaufendem Morbus Basedowii nach Röntgenbehandlung einer indifferenten Struma. Fortschr. Röntgenstr. **13**, 324 (1908). — SCHMIDT, R.: Zur Klinik der Basedowkrankung und thyreogener Krankheitszustände überhaupt. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 939, 1044. — SCHNEIDER, E.: Die Bedeutung des Blutjodspiegels beim Kropf und der BASEDOWschen Krankheit. Chirurg, **1931**, 601. — SCHNEIDER u. NITSCHKE: Die Beeinflussung des Grundumsatzes durch standardisierten Thymus- und Milzextrakt. Klin. Wschr. **1930 II**, 1489. — SCHNEIDER, E. u. E. WIDMANN: Klinische und experimentelle Untersuchungen zum Problem des Kropfes und der BASEDOWschen Krankheit. I. Mitt. Untersuchungen zur Frage des Blutjodgehaltes. Dtsch. Z. Chir. **231**, 305 (1931); **238**, 206 (1932). — SCHÖNBAUER, L.: Zur Behandlung des Morbus Basedowii mit Gynergen. Dtsch. Z. Chir. **198**, 99 (1926). — SCHÜRER-WALDHEIM, F. u. F. WINDHOLZ: Klinische und morphologische Untersuchungen über ante- und postoperative Jodbehandlung. Dtsch. Z. Chir. **207**, 711 (1927). — SCHÜRMEYER, A. u. E. WISSMANN: Über die Wirkung von Dijodtyrosin bei der Behandlung des Basedow. Klin. Wschr. **1932 I**, 673. — SCHÜTZ, H.: Über Veränderungen der quergestreiften Muskeln und des retrobulbären Fettgewebes bei Morbus Basedowii. Beitr. path. Anat. **71**, 451 (1923). — SCHÜTZINGER: Ein Fall von traumatischem Morbus Basedowii. Münch. med. Wschr. **1916 I**, Beil., 473 (205). — SCHUMACHER u. ROTH: Thyrektomie bei einem Fall von Morbus Basedowii mit Myasthenie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 746 (1912). — SCHUR, M.: Zur Bewertung der KOTTMANNschen Photoreaktion als Funktionsprüfung der Schilddrüse. Z. Konstit.lehre **9**, 4102 (1923). — SCHWARZ, G.: Die Röntgentherapie der BASEDOWschen Krankheit. Wien. klin. Wschr. **1908 II**, 1332. — Die Röntgenbehandlung der BASEDOWschen Krankheit. Erg. Med. **1923**, H. 1. — Über die Röntgentherapie der BASEDOWschen Krankheit. Strahlenther. **30**, 613 (1928). — SCHWERDT, F.: Beitrag zur Ätiologie, Symptomatologie und Therapie der Krankheit Enteroptose, Basedow, Myxödem, Sklerodermie. Schmidts Jb. **254**, 132 (1897). — SECHER, K.: Todesfälle in unmittelbarem Anschluß an die Röntgenbehandlung



des Morbus Basedowii. Ark. inn. Med. (schwed.) **51** (1918). — SEITZ: Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig 1915. — SHAPIRO, S. and D. MARINE: Clinical report of a case of GRAVES' disease with rapid improvement following the oral administration of fresh ox suprarenal gland. Endocrinology **5**, 699 (1921). — SHARP, J. GORDON: Respiratory crisis in GRAVES' disease. Lancet **1903 I**, 1809. — SHARPEY-SCHAFER: Does the blood of patients with exophth. goitre contain active derivatives of the thyroid gland? Quart. J. exper. Physiol. **13**, 131 (1923). — SIELMANN: Röntgentherapie bei Basedow. Strahlenther. **15**, 450 (1923). — Die Strahlentherapie des Hyperthyreoidismus. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 439. — SIMPSON, C. A.: Radium- and X-Treatment of hyperthyroidism. N. Y. med. J. **114**, 36 (1921). — SINEK, F. u. HARTMANN: Klinische Untersuchungen mittels der REID-HUNTschen Reaktion. Z. klin. Med. **122**, 187 (1932). — SOILAND, A., W. E. COSTOLOV u. O. N. MELAND: Kritische Übersicht über die Erfolge der Strahlentherapie beim Basedowkropf und der toxischen Struma. Strahlenther. **32**, 131 (1929). — SPRINGBORN u. GOTTSCHALK: Jod und Morbus Basedowii. Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 338 (1928). — STAEHELIN: Morbus Basedowii. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**, 350. — STARLINGER, F.: Physikalisch-chemische Untersuchungen zum Schilddrüsenproblem. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 334 (1926). — STARR, P.: The course of hyperthyroidism under iodine medication. Arch. int. Med. **39**, 520 (1927). — STARR and J. H. MEANS: J. amer. med. Assoc. **1924**, 1899. — STARR, P., H. P. WALCOTT, N. SEGALL and J. H. MEANS: The effect of iodine in exophth. goitre. Arch. int. Med. **34**, 355 (1924). — STEGEMANN: Die Behandlung der Struma mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Wschr. **1905**. — Basedowaussprache. Arch. klin. Chir. **167**, 97 (1931). — STEINITZ, E. u. E. THAU: Über die Behandlung des Morbus Basedowii mit Dijodtyrosin. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 2001. — STELLWAG, v.: Über gewisse Innervationsstörungen bei der BASEDOWschen Krankheit. Wien. med. Jb. **17** (1869). — STEPP, W.: Basedowaussprache. Chir. Kongr. 1931. Arch. klin. Chir. **167**, 97 (1931). — STEPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Bedeutung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — STERN, R.: Differentialdiagnose und Verlauf des Morbus Basedowii und seiner unvollkommenen Formen. — Jb. Psychiatr. **29** (1909). — STEYRER, A.: Über den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedowii. Z. exper. Path. u. Ther. **4**, 720 (1907). — STOLL, F. H.: The value of basal metabolism determination in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism. Boston med. J. **187**, 127 (1922). — STRAUB, J.: Schweiz. naturw. Anz. **3**, 59 (1820). — STRÜVE: Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung. Festschrift des Städtischen Krankenhauses Frankfurt a. M. 1896. — STURGIS, C. and H. TOMPKINS: A study of the correlation of the basal metabolism and pulse rate in patients with hyperthyroidism. Arch. int. Med. **26** (1920). — SUCHININ, P. u. A. BOITSCHewa: Die Messung der Oberflächenspannung des Harns bei der BASEDOWschen Krankheit und ihre Bedeutung. Z. exper. Med. **66**, 618 (1929). — SUDECK, P.: Zur pathologischen Anatomie und Klinik des Morbus Basedowii. Beitr. klin. Chir. **92** (1914). — Die chirurgische Behandlung des Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **116**, 648 (1921). — Über die Totalexstirpation der Schilddrüse. Bruns' Beitr. **133**, H. 4 (1925). — Die Chirurgie der Drüsen mit innerer Sekretion. KIRSCHER-NORDMANN, Die Chirurgie. Berlin 1925. — SUNDER-PLESSMANN, P.: Die Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse und ihre Störungen beim Morbus Basedow. Klin. Wschr. **1934 I**, 364. — Bruns' Beitr. **193**, 160 (1934).

TACHAU: Arch. klin. Med. **104** (1911). — TATERKA, H. u. C. H. GOLDMANN: Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten als Diagnostikum und therapeutischer Maßstab bei Schilddrüsenerkrankungen. Klin. Wschr. **1930 I**, 303. — TESCHENDORF, W.: Neuere Gesichtspunkte in der Röntgenbehandlung der BASEDOWschen Krankheit. Röntgenprax. **1**, 100 (1929). — TESTA: Zit. nach BUSCHAN. Die BASEDOWsche Krankheit. — THADDEA, S.: Beitrag zum Blutbild bei Dythyreose. Dtsch. Arch. klin. Med. **158**, 199 (1930). — THADDEA, S. u. A. WALY: Blutmilchsäureuntersuchungen bei Hyperthyreosen. Z. klin. Med. **124**, 15 (1933). — THANNHAUSER, S.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929. — THAU, E.: Über die Behandlung des Morbus Basedowii mit Dijodtyrosin. Z. klin. Med. **123**, 448 (1933). — THIELE u. NEHRING: Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß von Thyreoideapräparaten. Z. klin. Med. **30**, 41 (1896). — THOENES, E.: Zur diätetischen Behandlung des Morbus Basedowii. Arch. Verdgskrkh. **46**, 286 (1929). — THOMAS, H.: Bull. Hopkins Hosp. **47**, 1 (1930). — THOMPSON, W. O., P. K. THOMPSON, A. G. BRAILEY and A. COHEN: Prolonged treatment of ex. goitre by iodine alone. Arch. int. Med. **45**, 481 (1930). — THUNE, A. W.: Studies on blood sugar and glycosuria in exophth. goitre. Acta med. scand. (Stockh.) **54** (1933). — TILING, E.: Klinischer Beitrag zur Pathogenese der Basedowkrankungen bei Kriegsteilnehmern. Msehr. Psychiatr. **43**, 123 (1918). — TILLAUX: Thyroidectomie pour un goitre exophthalm. Guérison. Bull. Acad. Méd. **9**, 40, 27. April 1880. — TILLEGREN, J. and N. SUNDGREN: Hyperthyroidism and lugoltreatment. Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 226 (1931). — TRAUGOTT: Über alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie mit besonderer Berücksichtigung der innocenten Glykosurie. Klin. Wschr.

**1922 II**, 2384. — TRENDLENBURG-KRAYER: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1934. — TROELL, A.: Zur Diagnose des Morbus Basedowii. Hygiea (Stockh.) **82**, 33 (1920). — Morbus Basedowii. Diagnostische und prognostische Gesichtspunkte. Arch. klin. Chir. **122**, 664 (1923). — Über den Bau der Struma mit besonderer Berücksichtigung des Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **124**, 700 (1923). — Bieten unsere klinischen Untersuchungsmethoden die Möglichkeit zur Stellung einer zuverlässigen Basedowprognose? Arch. klin. Chir. **129**, 707 (1924). — Bemerkungen über die ätiologische Bedeutung der Infektionskrankheiten für den Morbus Basedowii. Sv. Läkartidn. **1925**, 129. — Über den Blutdruck bei Morbus Basedowii. Zbl. inn. Med. **1926**, 2. — Über die Vorbehandlung von Basedowkranken zur Verringerung der Operationsgefahr bei Strumektomien. Sv. Läkartidn. **23**, 519 (1926). — Strumektomien, besonders im Hinblick auf Indikationen und Spätergebnisse. Arch. klin. Chir. **147**, 327 (1927). — Zur Morphologie der lugolbehandelten Basedowstrumen besonders mit Rücksicht auf die Frage nach dem Verhältnis zwischen dem anatomischen und klinischen Effekt der Lugolbehandlung. Arch. klin. Chir. **155**, 614 (1929). — TROELL, TYRENIUS u. OLOFSON: Störungen im K.H.-Umsatz bei toxischer Struma. Arch. klin. Chir. **165**, 90 (1931). — TROUSSEAU: Leçons sur le goître exophtalmique. Union méd. Paris 8 (1860). — Sur le goître exopht. Arch. gén. Méd. **1862**.

UMBER, F.: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, 3. Aufl. Berlin u. Wien 1925. — READSche Formel und Grundumsatz. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1279. — UNVERRICHT, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Ursache des Exophtalmus. Klin. Wschr. **1925 I**, 878.

VEIL, W. H.: Über den Blutjodspiegel beim Menschen. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 636. — VEIL, W. H. u. A. STURM: Beiträge zur Kenntnis der Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925). — VERNING, P.: 2 Fälle von Thyreoidismus nach Röntgenbestrahlung. Hosp.tid. (dän.) **60** (1917). Ref. Neur. Zbl. **1918**, 753. — VIGOUROUX: Über die Verminderung des elektrischen Widerstandes bei der Basedowschen Krankheit. Zbl. Nervenheilk. **10**, 705 (1886). — VOIT, F.: Stoffwechseluntersuchungen am Hund mit frischer Schilddrüse und Jodothylin. Z. Biol. **35**, 116 (1897). — Voss, H.: Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1935 I**, 881. — Voss, O. u. R. HANSEN: Über neuromuskuläre Veränderungen bei Schilddrüsenerkrankungen. Klin. Wschr. **1932 II**, 1462. — VOSSIUS, A.: Struma und Katarakt. Z. klin. Med. **55** (1905).

WAGNER-JAUREGG: Kropfprophylax durch Vollsatz. Wien. klin. Wschr. **1925 II**, 1277. Zit. nach HAUDEK u. KRISER: Röntgenbehandlung der Basedowschen Krankheit. — WAHLBERG, J.: Das Thyreotoxikosesyndrom und seine Reaktion bei kleinen Joddosen. Helsingfors 1926. — WALDORP, C. P. et R. A. TRELLER: Calcämie und Glucämie bei Schilddrüsenkranken mit Erhöhung des Grundumsatzes. Rev. Soc. argent. Biol. **1**, 762 (1925). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **44**, 262. — WALINSKI, F. u. E. HERZFELD: Alkalireserve im Blut bei Schilddrüsenkrankungen. Münch. med. Wschr. **1926 II**, 2153. — WALLACH: Jodkrankheit oder Thyreotoxikose. (Geschichtliche Notiz.) Dtsch. Arch. klin. Med. **145**, 240 (1924). — WEBER, H.: Basedowsche Krankheit und Bronchitis fibrinosa. Med. Klin. **1921 II**, 1143. — WEBER, M. R.: Das Verhalten einiger chemischer Blutkomponenten bei operativer Behandlung der Basedowschen Krankheit. Z. klin. Med. **118**, 464 (1931). — WEGELIN: Das Kropfproblem. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 5. — WEGELIN, C.: Schilddrüse. HENKE-LUBARSCHE Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 1. 1926. — WEINBERG: Das Geschlechtsverhältnis bei Basedow und seine Ursachen. Münch. med. Wschr. **1921 II**, 1157. — WELLER, C. V.: Hepatic pathology in exopht. g. Ann. int. Med. **7**, 543 (1933). — WENDT, H.: Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen. Erg. inn. Med. **42**, 213 (1932). — Über die Behandlung der Basedowschen Krankheit mit großen Dosen Vitamin A (Vogan). Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1160. — Über Veränderungen im Karotin-Vitamin A-Haushalt beim Myxödem und bei Kretins. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1679. — WESSELY: Entstehung und Ursache des Glanzauges. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1702. — WIBERG: Basedowstruma und Blutdruck. Zbl. Chir. **1931**, 1791. — WIDAL, F. et P. ABRAMI: Asthme et hyperthyroïdisme. Traitement par la radiothérapie de la glande thyroïde. Presse méd. **1924**, 473. — WIDMANN, E.: Zur Methodik der Blutjodbestimmung. Klin. Wschr. **1932 II**, 1761. — WIELAND, H.: Pathologie der Schilddrüse. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde. Berlin 1931. Leipzig: F. C. W. Vogel. — WIESEL: Status thymicolymphaticus. LEWANDOWSKY'S Handbuch der Neurologie, Bd. 4, S. 381. 1913. — Die Zunahme des Morbus Basedowii und von Thyreosen in Wien nebst Bemerkungen über die Jodtherapie obiger Syndrome. Med. Klin. **1925 II**, 1445. — WILDER, R. M.: Zit. nach CLAIBORNE, I. c. — Hyperthyroidism myxedema and diabetes. Arch. int. Med. **38**, 736 (1926). — WISLICKI, L.: Der Einfluß der Schilddrüse auf die zirkulierende Blutmenge und die Blutdepots des Organismus. Klin. Wschr. **1929 II**, 1568. — Die Schilddrüse als ein Regulator der kreisenden Blutmenge und ihre Wirkung auf das Blutdepot der Milz. Z. exper. Med. **71**, 696 (1930). — WÖLFFLIN, E.: Zur Frage der experimentellen Hals-

sympathicusreizung. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **68** (1922). — WOLPE, J. M.: Die sekretorischen Störungen des Magens bei der Basedowschen Krankheit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107**, 492 (1912). — WORMS, G. et A. HAMANT: De l'exophthalmie unilat. dans la maladie de Basedow. *Gaz. Hôp.* **1912**, No 70. — WÜLLENWEBER, G.: Beitrag zur Frage der Encephalopathia thyreotoxica. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1359.

YOURMANS, J. R. and KAMPMEIER: Effect of iodine in toxic adenoma. *Arch. int. Med.* **41**, 66 (1928).

ZANDER: Nord. med. Tidskr. **1929**, 271. — ZAWADOWSKY, B. M.: Eine neue Gruppe der morphogenetischen Funktionen der Schilddrüse. *Arch. Entw.mechan.* **107**, 329 (1926). ZEITNER, J.: Rhythmische, pulsatorische Kopfbewegungen (das sog. MUSSETsche Zeichen) bei Morbus Basedowii. *Wien. klin. Wschr.* **1905 I**, 483. — ZIEGLER, L. H. and B. S. LEVINE: The influence of emotional reaction on basal metabolism. *Amer. J. med. Sci.* **169**, 68 (1925). ZIMMER, A.: Ergebnisse der Tierblutbehandlung des Morbus Basedowii. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 859. — *Z. klin. Med.* **113**, 724 (1930). — *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 608. ZIMMER, A. u. FEHLOW: Die Tierblutbehandlung des Morbus Basedowii. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 146. — ZIMMERMANN, H.: Thyretoxikose durch kleinste Gaben von Jod oder Thymol. Grundsätzliches zur Vollsatzfrage. *Med. Klin.* **1932 II**, 1524. — ZIMMERMANN, O.: Über den Einfluß des Dijodtyrosins auf Hyperthyreosen. *Med. Klin.* **1933 I**, 82. ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1926. — Herzbefunde bei endokrinen Erkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 II**, 1239. — Herz und innere Sekretion. *Z. klin. Med.* **99**, 139 (1924). — Gedanken und Erfahrungen über Pathogenese und Behandlung endokriner Krankheiten (Tetanie, endokrin-cerebrales Fieber, Morbus Basedowii). *Med. Klin.* **1928 I**, Nr 18. — Über das Verhalten des Kreislaufs und der O<sub>2</sub>-Dissoziation des Blutes bei Morbus Basedowii und Präbasedow. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, Nr 9. — Der Aufbau des Basedowsyndroms unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses des Schilddrüsenhormons auf die zirkulierende Blutmenge. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, Nr 9/10. — Jodbehandlung des Morbus Basedowii. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 637. — Coma basedowicum. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1999. — ZONDEK, H. u. W. BANSI: Präbasedow. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1697. — ZONDEK, H. u. T. REITER: Über das Wesen der Hormonwirkung. *Z. klin. Med.* **99**, 139 (1924). — ZONDEK, H. u. WISLICKI: Das Muskelproblem des Morbus Basedowii. Ein Beitrag zur Genese der Krankheit und zur Frage der peripheren Jodwirkung. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 964.



# Myxödem.

Von MARTIN NOTHMANN-Leipzig.

Mit 6 Abbildungen.

## Historisches.

Die ersten Beschreibungen des Myxödems stammen von GULL und ORD. In der Sitzung der *Clinical Society* in London vom 24. Oktober 1873 berichtete GULL unter dem Titel: "*On a cretinoid state supervening in adult life in women*" über einen Symptomenkomplex, den er an 5 Krankheitsfällen beobachtet hatte. Charakteristisch für das neue Syndrom waren eigentümliche Hautveränderungen und psychische Störungen. Daß GULL in diesem Symptomenkomplex Beziehungen zum Kretinismus erkannte, geht bereits aus dem Titel hervor, welchen er für seine Darstellung gewählt hatte. Im Jahre 1878 veröffentlichte ORD eine Reihe von Krankheitsfällen gleicher Art. Wegen der mucinös-gelatinösen Beschaffenheit der Haut gab er der Krankheit den Namen Myxödem, den sie seitdem behalten hat. Zur gleichen Zeit stellte CHARCOT das Leiden unter dem Namen *Cachexie pachydermique* dar. HADDEN beschrieb im Jahre 1882 die Verkleinerung der Schilddrüse als wesentliches Symptom. Das Dunkel, welches über die Pathogenese der Erkrankung herrschte, wurde von KOCHER und REVERDIN aufgehellt. Sie erkannten die Identität des spontanen Myxödems und der Krankheitserscheinungen, welche nach Totalexstirpation eines Kropfes auftraten und die von REVERDIN als *Cachexie postopératoire*, von KOCHER als *Cachexia strumipriva* bezeichnet worden waren. Damit war die Rolle, welche die Schilddrüse in der Genese der Erkrankung spielt, aufgeklärt. Erwähnt sei, daß im Jahre 1859 bereits SCHIFF die Gefährlichkeit der Schilddrüsenexstirpation erkannt hatte. Seine Arbeiten waren jedoch, wie wir es öfters in der Geschichte der Medizin erleben, wieder in Vergessenheit geraten. N. SCHIFF und EISELSBERG machten die ersten erfolgreichen Implantationsversuche mit der Drüse beim Tier, BIRCHER und HORSLEY am strumipriven Menschen. MURRAY zeigte die eklatante Wirkung einer dauernden subcutanen Einverleibung von Schilddrüsensubstanz beim Myxödem, und HOWITZ ersetzte die subcutane Medikation durch die orale Darreichung mit dem gleichen Erfolge. Im Jahre 1894 hat HERTOGHE die mitigierten Formen des Hypothyreoidismus beschrieben. PINELES lenkte die Aufmerksamkeit auf jene Zustände einer Unterfunktion der Schilddrüse, die auf einer Thyreoaplasie beruhen.

## Begriffsbestimmung.

Das Myxödem ist eine Erkrankung, welcher eine Insuffizienz oder der vollkommene Ausfall der Schilddrüsenfunktion zugrunde liegt. Es ist charakterisiert durch trophische Störungen der ektodermalen Gebilde, durch eine Herabsetzung und Verlangsamung der vitalen Funktionen, besonders der gesamten Stoffwechselvorgänge, sowie durch psychische Störungen. Treten die Störungen der Schilddrüsenfunktion in einem Organismus auf, der sich in der Entwicklung befindet, so kommen zu den genannten Erscheinungen des Myxödems noch Entwicklungs-

und Wachstumshemmungen hinzu, die um so tiefgreifender sein werden, je früher sich die Schilddrüsenstörung ausbildet, und die am stärksten sind, wenn die embryonale Schilddrüsenanlage überhaupt nicht zur Entwicklung kommt.

Demnach unterscheidet man das Myxödem des Erwachsenen (Myxoedema adulatorum), das Myxödem des Kindesalters (Myxoedema infantum) und das angeborene Myxödem (Myxoedema congenitum). In die ersten beiden Gruppen ist auch das postoperative Myxödem nach Totalexstirpation der Schilddrüse einzureihen, je nachdem der operative Eingriff beim vollentwickelten Individuum oder beim Kinde vorgenommen wurde. Die Ähnlichkeit, welche das Bild des infantilen Myxödems mit dem Kretinismus hat, führte dazu, diese Form der Erkrankung als „sporadischen Kretinismus“ zu bezeichnen. Der Name ist irreführend. Denn die für den Kretinismus entscheidenden Bedingungen, sein geographisch-endemischer Charakter und das Vorkommen von Kretinen und Kropf in der Aszendenz, fehlen beim sporadischen Kretinismus. Hingegen hat PINELES darauf hingewiesen, daß den meisten Fällen von sporadischem Kretinismus eine Eigenschaft gemeinsam ist, die Thyreoaplasie. Die Thyreoaplasie ist ein angeborener Zustand, der überall vorkommen kann und geographisch-endemisch nicht gebunden ist, daher die Bezeichnung Kretinismus nicht verdient.

Gemäß der von uns getroffenen Einteilung soll zunächst das Myxoedema adulatorum und das Myxoedema infantum bzw. das Myxoedema congenitum besprochen werden, während der endemische Kretinismus gesondert behandelt wird.

## I. Myxoedema adulatorum.

### Symptomatologie.

Das auffallendste Merkmal des Myxödems ist die Veränderung der Haut, die der Krankheit ihren Namen gegeben hat. Die Haut schwillt an, wird prall und pastös. Sie erinnert in ihrer Beschaffenheit an das chronische Ödem der Nierenkranken. Bei Fingereindruck hinterläßt sie jedoch keine Delle, weil sie nicht nur mit Flüssigkeit durchtränkt ist, sondern gleichzeitig eine mucinähnliche Substanz enthält (STEVENSON und HALLIBURTON). Die myxödematöse Schwellung ist meistens über den ganzen Körper verbreitet, allerdings werden gewisse Körperstellen bevorzugt: Gesicht, Nacken, Supraclaviculargruben, Hand- und Fußrücken. Am stärksten ist das Gesicht verändert. Es erscheint gedunsen. Die Augenlider, besonders die oberen, wölben sich sackartig vor. Dadurch werden die Lidspalten verengt. Die Nase ist breit und plump, die Lippen erscheinen wulstig. Ähnliche Wulste wie an den Augenlidern können sich an den Wangen und am Kinn ausbilden. Auch die Stirnhaut ist verdickt. Die Hautfalten sind nicht so stark verstrichen wie beim echten Ödem. Das stärkere Hervortreten der Stirnfalten ist sogar als charakteristisch anzusehen. Das ganze Gesicht erscheint vergrößert und abgerundet. GULL hat es als Vollmondgesicht bezeichnet. Die Farbe des Gesichtes ändert sich und nimmt meist einen wachsgelben Ton an. Im Gegensatz dazu zeigen die Wangen in ihrer Mitte eine bläuliche Verfärbung im Zusammenhang mit dem Auftreten von Venektasien. Auch Lippen und Nase sind oft livid verfärbt. Das Mienenspiel fehlt. Das Gesicht ist ausdruckslos, ohne Bewegung, stupide. In den Supraclaviculargruben sind die Schwellungen oft besonders ausgeprägt. Der Nacken wölbt sich stark hervor, so daß die Konturen des Halses nicht mehr deutlich hervortreten und der Kopf direkt dem Rumpf aufzusitzen scheint. Die Schwellungen können am ganzen Körper auftreten, manchmal mehr diffus, oft auch circumscript, keineswegs immer symmetrisch. Die Hände sind plump, der Handrücken ist polsterartig aufgetrieben. Die Finger sind dick und kurz

und machen einen klobigen Eindruck. In ähnlicher Weise sind die Füße verändert. Besonders der Fußrücken erscheint ödematös geschwollen. Handschuhe und Schuhe passen nicht mehr. Auch die Streckseiten der Extremitäten sind oft an der Schwellung beteiligt. Neben den myxödematösen Schwellungen kann sich an den Unterschenkeln ein echtes Ödem entwickeln und ebenso wie das renale Ödem bei Ruhe verschwinden und nach stärkeren Bewegungen zurückkehren. Auch von den Witterungsverhältnissen ist die Stärke der Schwellungen öfters abhängig, bei Kälte nimmt sie zu, bei Wärme wird sie geringer.

Die Haut der Myxödematösen ist am ganzen Körper meist leicht in Falten abzuheben, besonders im Gesicht und am Hals (OSWALD). Sie ist trocken,

rissig und schilferig. Deshalb hatte auch CHARCOT für die Erkrankung den Namen Cachexie pachydermique gewählt. Die Abschuppung der Haut ist kleienförmig. Die Haut erscheint wie mit Mehl bestreut. Die Wäsche der Kranken ist mit einem kleienartigen Pulver angefüllt. Die Schilferung erstreckt sich auf den ganzen Körper, auch der Kopf und selbst der Gehörgang und das Trommelfell sind daran beteiligt. Der Haarboden schuppt stark. Die Farbe der Haut ist blaß und anämisch, fahlgelb oder wachsfarben. An den Extremitäten, an den Augen, dem Mund und der Stirn können im Verlaufe der Erkrankung Pigmentierungen auftreten. Aber auch Depigmentierungen (VITILIGO) sind beobachtet worden. Oft zeigt die Haut im ganzen eine mehr bräunliche Verfärbung (BAUER). An den peripheren Teilen ist sie blaurot und fühlt sich kalt an. Überhaupt ist



Abb. 1. Myxödem, 42 Jahre alt.

die Kälte der Haut eines der konstantesten Symptome der Krankheit. Die Kranken selbst empfinden diese Kälte sehr deutlich und frieren ständig, auch im Sommer. Die Temperaturregulierung ist gestört, so daß schwere Frostschäden auftreten können (BAUER). Die Hände und Füße der Vasomotoriker sind gleichfalls oft rot und kalt, im Gegensatz zu dem Zustande bei den Vasomotorikern sind die Extremitäten der Myxödematösen aber trocken. Als Folge der trockenen Haut bilden sich leicht Ekzeme aus. Entzündliche Hautaffektionen wie die Acne und die Furunkulose gehören nicht zum Bilde des kompletten Myxödems.

Für die tumorartigen Veränderungen der Haut, die als tuberöses Myxödem beschrieben worden sind (DÖSSECKER, HOFFMANN, JADASSOHN) ist das Bestehen einer Hypothyreose nicht bewiesen.

Die Schleimhäute können von ähnlichen Veränderungen betroffen werden wie die Haut. Oft ist die Schleimhaut des Mundes, der Nase, des Rachens und auch der Uvula geschwollen. Die Zunge ist vergrößert, rissig und schwer beweglich. Dadurch ist sowohl das Schlingen wie auch das Sprechen beeinträchtigt. Das Zahnfleisch ist aufgelockert und blutet leicht. Greifen die



Schwellungen auf die Schleimhaut des Kehlkopfes, besonders der Taschenbänder, über, so wird die Stimme heiser, das Singen wird unmöglich (MAGNUS-LEVY, CURSCHMANN). Wird die Schleimhaut der Tube und der Paukenhöhle von den Schwellungen betroffen, so ist das Hörvermögen herabgesetzt. KINNICUT hat eine chronische hypertrophische Rhinitis bei Myxödem beschrieben.

Auch die Anal- und Genitalschleimhaut kann anschwellen, ebenso die Schleimhaut der Blase und der Urethra und zu Beschwerden beim Harnlassen führen (H. STERN).

Die Schweißsekretion der Myxödemkranken ist außerordentlich herabgesetzt, oft fehlt sie vollständig. Die Perspiratio insensibilis ist um 40—60% gegenüber der Norm vermindert (LEICHTENSTERN). Auch durch schweißtreibende Mittel, selbst durch Pilocarpininjektionen, läßt sich ein Schweißausbruch nicht erzeugen (FALTA). Mit dem Versagen der Schweißsekretion und der Trockenheit der Haut steht der erhöhte elektrische Leitungswiderstand im Zusammenhang (TIEMANN). Die Polarisationskapazität der Haut ist erniedrigt, entsprechend der Herabsetzung des Grundumsatzes (LUEG und GRASSHEIM).

Ebenso ist die Funktion der Talgdrüsen mangelhaft. Daraus resultiert die schlechte Fettung der Haut und der Haare (FALTA). PORAK macht auf einen Gegensatz aufmerksam, der zwischen der Trockenheit der Haut und dem Fehlen von Schweiß auf der einen Seite, der vermehrten Tränen-, Nasen- und Speichelsekretion auf der anderen Seite besteht. Die Ursache liegt in einer Schwellung der Nasenschleimhaut, welche die Nasenatmung behindert und das Nasensekret nach außen abfließen läßt, und in der Vergrößerung der Zunge, die ein Schließen des Mundes unmöglich macht, wegen der behinderten Nasenatmung auch offen gehalten werden muß und daher zum Herabträufeln von Speichel führt.

Das Haar der Myxödemkranken ist trocken, brüchig, es verliert seinen Glanz und nimmt eine stumpfe, ins Gräuliche schimmernde Farbe an. Der Haarausfall kann erhebliche Grade erreichen. Kahlköpfigkeit, selbst bei Frauen, ist nicht ganz selten. Häufiger ist eine umschriebene Alopecia. Auch die Augenbrauen, die Wangen und die Barthaare schwinden, ebenso die Achsel- und Schamhaare, wenn auch nicht ganz so oft. Selbst die Flaumhaare am Körper können ausgehen. Gelegentlich bleibt das Kopfhaar erhalten, während die Behaarung des übrigen Körpers verloren geht (SCHOLZ). Besonders charakteristisch ist nach STURGIS der Haarausfall oberhalb der Ohren und in der Hinterhauptgegend. Als HERTOCHESCHES Zeichen, *signe du sourcil*, beschrieben ist der Ausfall der seitlichen Partien der Augenbrauen.

Die Nägel der Finger wie der Zehen werden brüchig und sind von Längsrissen und Querrfurchen durchzogen. Sie wachsen langsam und ungleichmäßig. Nagelbetteiterungen sind häufig.

Die Zähne werden locker, fallen oft schon im Beginn der Krankheit heraus, ohne daß irgendwelche Schmerzen auftreten. Im späteren Verlaufe des Leidens ist eine Caries der Zähne häufig. FALTA sah bei einem Patienten, daß sich im Verlaufe eines Jahres die Zahnkronen völlig bis zu kurzen Stümpfen abgeschliffen hatten.

Die Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde sind die auffallendsten Symptome des Myxödems. Diejenigen Erscheinungen aber, welche die größte Bedeutung für den Kranken selbst haben, sind die Störungen des Nervensystems und der Psyche. Charakteristisch ist vor allem die Trägheit der vegetativen Funktionen. Die Bewegungen der Hände und der Beine sind langsam, nicht allein als Folge einer Schlappheit und leichten Ermüdbarkeit der Muskulatur, einer allgemeinen motorischen Schwäche, sondern auch wegen einer Störung der Spontaneität. Der Gang ist plump, unsicher und oft etwas breit-

spurig. Die Sprache ist undeutlich, die Schrift ist unbeholfen, häufig unterbrochen. Lähmungen bestehen nicht. Kontraktionen der Flexoren, wie sie der Tetanie eigen sind und von ORD und HORSLEY beschrieben wurden, kommen in reinen Fällen von Myxödem niemals vor.

Hingegen wird über Störungen der Sinnesnerven häufig berichtet. Nach ALEXANDER hat mehr als die Hälfte aller Myxödemkranken Gehörstörungen, darunter zahlreiche als Folge von Innenohraffektionen. In gewissen Fällen sind die Affektionen einseitig und weisen damit auf eine Erkrankung des Gehörorganes und nicht des Gehirns (WAGNER-JAUREGG). Über subjektive Ohrgeräusche wird viel geklagt. Von den Veränderungen der Nasen-Rachenschleimhaut ausgehend, können sich auch Erkrankungen des Mittelohres entwickeln. Manchmal handelt es sich um einfache katarrhalische Mittelohrerkrankungen mit günstiger Prognose, manchmal um einen Adhäsivprozeß mit progressiver Schwerhörigkeit (ALEXANDER). Beim postoperativen Myxödem werden leichte nervöse Hörstörungen mit subjektiven Geräuschen und Labyrinthschwindel von dem Typus der vasomotorischen Innenohraffektion beobachtet. BARLOW fand eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Nervus vestibularis. Störungen des Geruches und Geschmackes bestehen nach EWALD in einem Drittel der Fälle. Nicht selten sind unangenehme subjektive Geschmacksempfindungen. Die Ursache ist wahrscheinlich die myxödematöse Schwellung der Schleimhäute. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Prüfung der Sinnesorgane durch die Apathie der Kranken oft außerordentlich erschwert ist. Eine Opticusatrophie ist sehr selten. Sie scheint mit einer Vergrößerung der Hypophyse im Zusammenhang zu stehen. Gleichzeitig finden sich dann auch Züge von Akromegalie. MUSSIO-FOURNIER beobachtete bei einem Myxödemkranken eine Neuritis optica.

SÖDERBERGH, BARKMANN und LUNDBERG haben ein Kleinhirnsyndrom beschrieben, welches sie bei einer Reihe von Myxödematösen gefunden haben und durch Thyreoidinbehandlung zum Schwinden bringen konnten. Die Erscheinungen, die sie feststellten, bestanden in Adiadochokinese, Asynergie, cerebellarer Ataxie, Dysmetrie, cerebellarer Katalepsie bei erhaltenem Intellekt. MEISSNER fand in einem Falle eine halbseitige Erweichung des Kleinhirns. Nach CURSCHMANN haben manche Bewegungsstörungen der Kranken große Ähnlichkeit mit den Symptomen des Parkinsonismus.

Störungen der Sensibilität sind unbedeutend. Gelegentlich werden Parästhesien festgestellt. Die mechanische Erregbarkeit der Muskeln und Nerven ist nach KRAEPELIN erhöht, nach ERB ist die mechanische Erregbarkeit der Muskeln erniedrigt. Nach CURSCHMANN ist die mechanische und elektrische Erregbarkeit der Nerven niemals gesteigert, vielmehr meistens normal, gelegentlich sogar herabgesetzt. Auch in der Frage des Verhaltens der Reflexe besteht keine Einigkeit. ERB gibt an, daß die Sehnenreflexe gesteigert sind, nach CHANAY sind sie herabgesetzt und verlangsamt. ZONDEK sah einen verlangsamen, wurmartigen Ablauf der Hautreflexe. Nach CURSCHMANN sind die Sehnenreflexe ebenfalls schwer auslösbar, was auch meinen eigenen Erfahrungen entspricht. Die direkte und indirekte elektrische Erregbarkeit der Muskulatur ist herabgesetzt (FALTA). Die Reaktion selbst verläuft träge (ERB, KRAMER). SLAUCK beschreibt eine myotonische Reaktion des Myxödemmuskels bei elektrischer Reizung. CURSCHMANN fand die Muskelkontraktion nach elektrischer Reizung immer normal. Das Vorkommen von vermehrter Muskelspannung und von Muskelschmerzen bei inkomplettem Myxödem ist nicht selten (WEITZ).

Der Tonus des gesamten vegetativen Nervensystems ist vermindert, wie aus zahlreichen Untersuchungen von FALTA hervorgeht. So bleibt die glykosurische Wirkung des Adrenalins bei Myxödemkranken aus (EPPINGER, FALTA und

RUDINGER). Die miotische Wirkung des Pilocarpins ist bei schilddrüsenlosen Hunden verkürzt (EPPINGER, FALTA und RUDINGER), der mydriatische Effekt des Atropins erheblich verlängert (ASHER). Die bereits erwähnte Herabsetzung der Schweißsekretion beruht ebenfalls auf einer verminderten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. Vasomotorische Veränderungen an der Haut treten kaum hervor.

Die Kranken selbst klagen über Neuralgien, Kopfschmerzen in der Stirn-, Hinterhaupt-, besonders aber der Schläfengegend, Migräne, Schwindel, rheumatische Beschwerden in den Gliedern und im Rücken. Nach Thyreoidinbehandlung schwinden diese Beschwerden häufig, besonders die Migräne wird durch Schilddrüsenextrakt günstig beeinflusst (LEY). MOEHLIG beobachtete das Auftreten des MENIÈRESchen Symptomenkomplexes beim Myxödemkranken, besonders wenn das Leiden als Folge der Schilddrüsenentfernung entstanden war.

Bereits GULL hat neben den eigenartigen Veränderungen der Haut die psychischen Störungen als Hauptsymptom des Myxödems beschrieben und eine allgemeine Apathie, geistige Schwerfälligkeit und eine wirkliche Demenz als charakteristisch für die Erkrankung angesehen. Nach WAGNER v. JAUREGG muß man bei dem Leiden zwischen dem myxödematösen Geisteszustand (PILCZ) und den eigentlichen Psychosen verschiedener Färbung unterscheiden. Der myxödematöse Geisteszustand zeigt sich in einer allgemeinen Herabsetzung aller psychischen Funktionen. Er ist für das Myxödem typisch und fehlt niemals, wenn auch die Intensität der Herabsetzung in den einzelnen Krankheitsfällen ganz verschieden ist. Die seelische und seelisch-körperliche Tätigkeit ist auf eine besondere und einheitliche Art gestört, und zwar ist sie in allen Gliedern der psycho-physiologischen Reihe — Sinneseindruck, Aufnahme in die Psyche, Verarbeitung in der intentionalen Sphäre, Überleitung in die motorische Äußerung — zunächst nur rein quantitativ vermindert. Die Veränderungen sind nach außen an der Verlangsamung der Körperbewegungen und der Intensität der motorischen Leistungen kenntlich. Aber auch die Denkarbeit geht langsam vor sich, und die Reizempfindlichkeit ist herabgesetzt. Die Kranken sind energielos und unfähig, Entschlüsse zu fassen. Sie sitzen unbeweglich auf ihren Plätzen und dösen vor sich hin. CHARCOT hat ihren Zustand mit dem winterschlafender Tiere verglichen. Dabei haben die Kranken Einsicht in ihren Zustand und sind über ihn unglücklich.

Nach WAGNER v. JAUREGG zeigen etwa 15% der Myxödematösen ausgesprochene Zeichen von Geisteskrankheit: Halluzinationen, Beeinträchtigungswahnideen können auftreten, seltener sind Größenwahn und delirante Erregungszustände. Das myxödematöse Irresein ist nicht als somatische Geisteskrankheit eigener Art abzugrenzen, so daß es etwa möglich wäre, es ohne Vorhandensein körperlicher Zeichen als zum Myxödem gehörig zu erkennen, es trägt jedoch meistens eine bestimmte Färbung, welche ihm die psychische Hypokinese verleiht (PILCZ, WAGNER v. JAUREGG, GAMPER und SCHARFETTER). Schwere Psychosen werden nur noch selten beobachtet, da die rechtzeitig einsetzende Schilddrüsentherapie ihr Auftreten verhindert.

Die Schilddrüse ist nach EWALD in 80% der Krankheitsfälle verkleinert. Tatsächlich ist sie bei der Untersuchung meistens nicht zu fühlen. Allerdings ist eine Palpation durch die verdickte Haut oft außerordentlich erschwert. In seltenen Fällen ist die Schilddrüse kropfig entartet und stark vergrößert.

Veränderungen an den Atmungsorganen sind beim Myxödem nicht beobachtet worden. Hingegen zeigt das Herz und das Gefäßsystem eine Reihe von bemerkenswerten Abweichungen von der Norm. Der Puls ist regelmäßig, oft verlangsamt. Tachykardie beim Myxödem ist ein ganz seltenes Vorkommnis (GROTE). Die Einwirkung psychischer Einflüsse auf die Pulsfrequenz ist



gering. Der Blutdruck ist nach meinen Erfahrungen auch bei typischen Fällen von Myxödem normal. CURSCHMANN gibt Werte von 120–130 mm Hg an, EPPINGER hingegen sah Werte von 100 mm Hg. Auffallende Grade von Atherosklerose und Kalkablagerungen werden häufig beobachtet. Kalkablagerungen kommen übrigens auch in der Leber und Niere vor (ABRIKOSOFF). Besonders stark ausgeprägt sind die Gefäßveränderungen bei der Thyreoaplasie (MARESCHE, MARCHAND).

Charakteristische Veränderungen des Herzens sind von H. ZONDEK beschrieben worden. Das „Myxödemherz“ zeichnet sich durch eine Dilatation der beiden Herzhälften mit hochgradiger Erweiterung des Aortenbandes, eine träge wurmartige Herzkontraktion, eine scharfe Konturierung im Röntgenbilde und Stauungen in beiden Herzabschnitten aus. Im Elektrokardiogramm fehlt die Vorhofsacke und die Nachschwankung, oder die beiden Zacken sind nur angedeutet. Bei ventrikulären extrasystolischen Erhebungen ist die T-Zacke vorhanden. Auch in der Venenpulskurve fehlt P. An seiner Stelle erscheinen einige flimmernde Erhebungen. Bei plethysmographischen Untersuchungen findet man eine absolute Trägheit des Vasomotorenzentrums. Die Angaben ZONDEKS sind von ASSMANN, CURSCHMANN, MEISSNER u. a. bestätigt worden. Nach BÖTTCHER können bei Verwendung von Nadelelektroden auch beim Myxödem die Zacken klar zur Darstellung gelangen. LUEG hat gefunden, daß sich durch Einschalten eines kleinen Kondensators aus einem normalen Elektrokardiogramm ein Myxödemelektrokardiogramm mit abgeflachter bzw. fehlender Vorhofsacke und Nachschwankung und auch mit negativer T-Zacke machen läßt. Der trägen Herztätigkeit entspricht nach BANSI eine Herabsetzung der Kreislaufgeschwindigkeit. Als Ursache der Herzveränderungen sieht ZONDEK die Reizunterempfindlichkeit des Sympathicus, aber auch eine direkte Schädigung des Herzmuskels durch eine myxödematöse Durchtränkung des Herzens an. NOBEL will die elektrokardiographischen Veränderungen beim Myxödem nicht auf die Veränderungen des Herzmuskels, sondern auf den erhöhten Hautwiderstand zurückführen. Unter einer Thyreoidinmedikation können alle eben beschriebenen Erscheinungen wieder weichen (WILLINS und HAINES).

Bei Untersuchung der periphersten Gefäßabschnitte beobachtete JAENSCH nicht die normale Haarnadelform der Capillaren, sondern stark verschlungene und gedrungene Capillarformen, die er Archicapillaren nannte. Im Gegensatz zu diesen Befunden stellte BOCK fest, daß bei Kranken mit einer Störung der inneren Sekretion atypische Capillarbilder etwas häufiger vorkommen als bei Personen ohne solche Störungen, daß aber eine Differenzierung der einzelnen innersekretorischen Störungen nicht möglich ist. Ein wesentlicher Unterschied der Morphologie der Capillaren bei Hyperthyreosen und Hypothyreosen, namentlich auch im Sinne eines stärkeren Hervortretens atypischer Capillarbilder beim Myxödem, besteht nicht. Häufig haben sogar Myxödematöse mit erheblicher Störung der psychischen Sphäre ein völlig normales Capillarbild.

Von den Zahnveränderungen und der Vergrößerung der Zunge ist bereits gesprochen worden. Von weiteren Störungen am Verdauungsapparat ist eine starke Trockenheit im Munde als Folge einer sehr schwachen Salivation und ein häufiges Versiegen der Salzsäureproduktion des Magens zu erwähnen (BOENHEIM, DEUSCH, FALTA). Eine Achylie ist selten. Nach Darreichung von Schilddrüsensubstanz werden die Sekretionsverhältnisse meistens wieder normal. Eine Atonie des Darmes mit Obstipation ist regelmäßig zu beobachten (CURSCHMANN). Besonders bei jugendlichen Myxödemkranken ist der Leib stark meteoristisch aufgetrieben. Röntgenologisch findet sich eine stark verzögerte Dickdarmpassage und das Bild einer atonischen Obstipation. Behandlung mit

Schilddrüsensubstanz ist imstande, die Stuhlträgheit sehr rasch zu beseitigen. Häufig besteht ein Nabelbruch.

Die Harnmenge ist oft spärlich, das spezifische Gewicht des Urins hoch. In Krankheitsfällen, die bereits längere Zeit bestehen, kann eine Albuminurie und auch eine Cylindrurie auftreten (PEL, EWALD).

Bei der Untersuchung des Blutes wird häufig eine Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins gefunden. In seltenen Fällen kommt auch eine Vermehrung vor (MAGNUS-LEVY). Der Färbeindex ist stets kleiner als 1. Eine Poikilocytose sowie das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen ist selten. Die Zahl der Leukocyten ist meistens herabgesetzt, gelegentlich auch erhöht. Das Differentialbild weist Abweichungen von der Norm auf, denn die Zahl der polynucleären Leukocyten ist vermindert, hingegen die Zahl der Lymphocyten und der Monocyten meistens vermehrt. Oft soll eine Eosinophilie gefunden werden (BENCE und ENGEL). Ich habe sie nie gesehen. Nach Darreichung von Schilddrüsensubstanz geht die Anämie zurück. Auch das weiße Blutbild nähert sich nach Thyroidin, wie FALTA, NEWBURGH und NOBEL angeben, wieder der Norm. JUL. BAUER bestreitet das, ebenso SCHÖNBERGER. Nach BAUER ist das Blutbild des Myxödemkranken Ausdruck der konstitutionell-degenerativen Anlage und daher im Gegensatz zu der von FALTA gemachten Wahrnehmung durch Schilddrüsensubstanz nicht zu beeinflussen. Die Zahl der Thrombocyten ist normal. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist nach KOTTMANN beschleunigt, nach JUL. BAUER oft auch erheblich verzögert. Der Fibrin-gehalt des Blutes ist vermehrt. Die Trockensubstanz des Blutes ist vermindert (BULTSCHENKO und DRINKMANN). Die Viscosität ist beträchtlich erhöht, ebenso die Eiweißkonzentration (DEUSCH). Da der Kochsalzgehalt normal ist, so handelt es sich um eine echte Vermehrung des Eiweißgehaltes. Die Senkungs-geschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist daher erheblich beschleunigt. Durch Thyroidin wird die Viscosität und Eiweißkonzentration wieder normali-siert. Der Viscositätsfaktor, das ist das Verhältnis der Viscosität eines Serums zu der Viscosität einer Eiweißlösung gleicher Konzentration, ist erhöht (NEU-SCHLOSS). Ebenso ist der kolloid-osmotische Druck des Blutserums hoch. Thyroidin senkt ihn (KYLIN). Der Eiweißgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit ist gesteigert und wird nach Thyroidin wieder normal (THOMPSON u. Mitarb.).

Die Gesamtblutmenge liegt an der unteren Grenze der Norm. Nach einer Thyroidinbehandlung von 14tägiger Dauer nimmt die zirkulierende Blutmenge um 30—40% zu, d. h. sie ist um 1—1,5 l größer als vor der Behandlung (ZONDEK, WISLICKI). Nach HOLBOLL ist die Verminderung der Blutmenge nur relativ, da die Wasseransammlungen, die in den Geweben vorhanden sind, im Blute nicht bestehen. Nach Thyroidinbehandlung wird die Blutmenge auch nicht wesentlich größer. Sie wird jedoch im Vergleich zu dem Körpergewicht nach der Entwässerung normal. Die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes ist stark herabgesetzt (BLUMGART, GARGILL und GILLIGAN).

Die  $O_2$ -Dissoziationskurve liegt beim Myxödemkranken hoch. Der Sauerstoff ist daher fester an das Hämoglobinmolekül gebunden und seine Übertragung an das Gewebe geht schwieriger vor sich als beim gesunden Menschen.

Die Photoreaktion nach KOTTMANN verläuft beim Myxödem beschleunigt.

Neben den Hauterscheinungen und den Störungen des Nervensystems und der Psyche muß das Verhalten des Stoffwechsels beim Myxödem ein besonderes Interesse beanspruchen. Entsprechend der Hemmung der gesamten vegetativen Funktionen ist auch der Gesamtstoffwechsel herabgesetzt. MAGNUS-LEVY verdanken wir die grundlegende Entdeckung, die von zahlreichen Nachunter-suchern immer wieder bestätigt wurde, daß beim Myxödem der Grundumsatz weitgehend abgesunken ist. Bei keiner anderen Erkrankung werden derartige

Erniedrigungen gegenüber der Norm erreicht wie beim Myxödem. Bei schweren Fällen findet man im allgemeinen Werte, die zwischen  $-40$  und  $-30\%$  liegen, bei mittelschweren Erkrankungen bewegen sich die Grundumsatzerniedrigungen zwischen  $-15$  und  $-30\%$ . MAGNUS-LEVY selbst gab Werte bis zu  $-58\%$  an. Der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht kann auf unter 2 ccm für die Minute absinken. Auch Fälle, die nur geringe klinische Erscheinungen bieten, zeigen nach HILL und LIEBESNY deutliche Stoffwechselerniedrigungen. Charakteristisch ist ferner, daß bereits auf kleine Thyreoidinmengen hin der myxödematöse Organismus mit einer rasch einsetzenden und starken Steigerung des Gaswechsels reagiert. Nach KOWITZ und HÖGLER wird mit 0,2 g Thyreoidin Merck eine Grundumsatzsenkung von 35% ausgeglichen. Nach intravenöser Injektion von Thyroxin wurde von BOOTHBY, J. SANDIFORD, K. SANDIFORD und SLOSSE ein Ansteigen der Calorienproduktion von 42 auf 70 beobachtet. Beim Stoffwechselgesunden stieg sie unter der Wirkung einer gleichen Menge von 65 auf 88,4 an. Der Myxödemkranke kommt mit einer viel niedrigeren Calorienmenge aus als der Normale, nicht nur sein Grundumsatz ist herabgesetzt sondern auch sein Erhaltungsumsatz. Bei Aufnahme von Nahrungsmengen, die beim Gesunden eben ausreichen, um den Verbrauch zu decken, kommt es beim Myxödematösen bereits zu einer Gewichtszunahme und zum Fettsatz. Der Arbeitsmehrverbrauch des Myxödematösen ist niedriger als der Mehrverbrauch des normalen Menschen. Die Erholungsperiode ist verkürzt. Der respiratorische Quotient steigt während der Arbeit in dem gleichen Maße wie beim Gesunden (BERNHARDT und SCHLESENER).

Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung wird von einer Reihe von Autoren als normal angegeben (PLAUT, LIEBESNY, BAUER), muß aber nach den neueren Untersuchungen von KRAUSS als erniedrigt angesehen werden. Aus dem Verhalten des Urinstickstoffs geht hervor, daß die Mehrverbrennung an Eiweiß die nach Fleischiweiß auftretenden Extracalorien zu decken in der Lage ist genau so wie beim Normalen, im Gegensatz zum Basedowkranken. Ebenso steuert im Ruhe-Nüchternversuch das Eiweiß den normalen Anteil von 15% zur Bestreitung der Oxydationen bei. Die Bestimmung des minimalen Eiweißverbrauches gibt zwar pro Kilogramm Körpergewicht eine niedere Größe, auf die Körperoberfläche bezogen ist der minimale Eiweißverbrauch aber normal. (KRAUSS, BRUNI und RETTIG.)

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Thyreoidin tritt eine erhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches ein (STEYRER, ABELIN).

Über die spezifisch-dynamische Kohlehydratwirkung sind die bisher vorliegenden Angaben nicht einheitlich. Nach WEISS und ADLER ist die spezifisch-dynamische Kohlehydratwirkung nach Zufuhr von Rohrzucker sowohl beim Basedow wie auch beim Myxödem erhöht. Thyreoidin führt beim Myxödem zu einem rascheren Absinken. Nach PLAUT und ebenso nach LIEBESNY besteht diese Steigerung nicht.

Das Oxydationsniveau für die einzelnen Nährstoffe ist beim Myxödem gleichmäßig gesenkt (GRAFE). Bei schilddrüsenlosen Hunden ist der Eiweißumsatz im Hungerzustand um ein Drittel, sogar um die Hälfte niedriger als bei gleichschweren Kontrolltieren (EPPINGER, FALTA und RUDINGER). Auch beim myxödematösen Menschen ist der Eiweißumsatz herabgesetzt, der Eiweißbedarf gering. Selbst bei mäßiger Unterernährung ist das Stoffwechselgleichgewicht aufrecht zu erhalten (BERGMANN). Eiweißmengen, die beim normalen Individuum als unzulänglich gelten müssen, können beim Myxödem zum Stickstoffansatz führen. Die Fähigkeit zur Luxuskonsumption, die mit der Schilddrüsenfunktion im Zusammenhang steht, ist wahrscheinlich geschädigt (GRAFE). Auch aus diesem Grunde ist bei reichlicher Ernährung eine Retention sehr großer



Stickstoffmengen durchaus verständlich. Ganz im Gegensatz zum Normalen gelingt es beim Myxödem, durch größere Nahrungszufuhr Stickstoffansatz zu erzielen. Die im Harn ausgeschiedenen Stickstoffmengen betragen 5—9 g (ZONDEK). Bei vermehrter Stickstoffzufuhr setzt keine entsprechend verstärkte Ausscheidung ein. MAGNUS-LEVY hat die Ansicht geäußert, daß ein Teil des zurückgehaltenen Stickstoffes nicht in die Zellen, sondern in die das Gewebe durchtränkende Ödemflüssigkeit hineingeht. Gleichzeitig mit dem Stickstoff werden große Wassermengen im Organismus zurückgehalten. Das Verhältnis zwischen dem Stickstoff und dem Wasser ist nach den Untersuchungen von BOOTHBY konstant und entspricht etwa demjenigen des Eiereiweißes. Auch der Stickstoffgehalt des Blutserums steigt an (DEUSCH). Nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz kommt es sehr rasch wieder zu einer Ausschwemmung des zurückgehaltenen Stickstoffes und des retinierten Wassers. Dabei handelt es sich nicht um einen Zerfall von lebendem Gewebseiweiß sondern um eine Mobilisation, Verarbeitung und Ausscheidung des Vorratseiweißes. Stickstoff und Wasser werden in einem zeitlich sehr verschiedenen Verhältnis abgegeben. Zuerst wird bedeutend mehr Wasser, später mehr Stickstoff, als dem aus dem Durchschnitt der ganzen Zeit berechneten Verhältnis entsprechen würde, ausgeschieden (BOOTHBY, LICHTWITZ und CONITZER).

Der Eiweißstoffwechsel des Myxödematösen ist nach SCHITTENHELM und EISLER im Sinne einer herabgesetzten Harnstoffsynthese gestört. Die Harnstoffausscheidung beträgt nur 60—70 % des Gesamturinstickstoffes, während der Anteil des Ammoniaks an der Stickstoffausfuhr auf 10 % erhöht ist. Die AMBARDsche Konstante, die den Harnstoff aus Blut und Harn in bestimmte Beziehungen zueinander setzt, wurde teils gesteigert, teils normal, teils erniedrigt gefunden (ÉTIENNE, RICHARD und ROESCH).

MAGNUS-LEVY und MOSLER fanden die Harnsäurewerte im Urin erniedrigt. Die Harnsäureausscheidung beträgt immer weniger als 0,1 g täglich. Die endogenen Harnsäurewerte sind nach ZONDEK normal. Nach Thyreoidin tritt keine Steigerung der Ausscheidung ein. Bei purinfreier Kost sind die Harnsäurewerte im Blute auffallend niedrig. ZONDEK bringt diesen Zustand mit der Darmtätigkeit der Kranken in Zusammenhang.

Die Bildung von Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll ist eine bekannte synthetische Fähigkeit des tierischen Organismus. Sie ist beim Myxödem gestört. Aus exogener Benzoesäure erfolgt nur eine unvollkommene Hippursäurebildung. Das Thyreoidin schafft wieder normale Verhältnisse (SCHITTENHELM und EISLER).

Die Thyreoidektomie bewirkt beim Hunde eine Herabsetzung der Kreatin- und Kreatininausscheidung (TAKAHASI). Bei 8 Fällen von Myxödem fanden SCHITTENHELM und BUHLER 6mal keine Kreatinausscheidung.

Gewisse Veränderungen sind auch beim Kohlehydratstoffwechsel festzustellen. Es besteht eine gesteigerte Toleranz für Zucker. Nach einer Gabe von 300 g Traubenzucker wird kein Zucker im Harn ausgeschieden (HIRSCHL, KNÖPFELMACHER, FORSCHBACH und SEVERIN). Auch große Adrenalindosen führen nicht zur Glykosurie, oft nicht einmal die Kombination von Traubenzucker und Adrenalin (PICK und PINELES, FALTA). Der Blutzucker ist normal. Die Blutzuckerkurve nach Traubenzuckerbelastung steigt nach meinen Erfahrungen nicht so hoch an wie in der Norm und übersteigt meistens nicht 150 mg-%. Die Angaben von GARDINER-HILL, BRETT und FOREST-SMITH, daß die alimentäre Hyperglykämiekurve beim Myxödem ebenso wie beim Basedow höher liegt als beim Normalen und länger andauert, kann ich nicht bestätigen. In einigen Fällen von Myxödem soll eine verminderte Kohlehydrattoleranz bestehen, sogar eine spontane Glykosurie auftreten. Offenbar besteht hier

neben einer Unterfunktion der Schilddrüse noch eine Insuffizienz des Inselapparates. Über eine Kombination von Myxödem und echtem Diabetes mellitus bei einem Kinde berichtet WILDER. Nach Behandlung mit Schilddrüsensubstanz trat immer wieder Glykosurie auf. Nur bei gleichzeitiger Insulinbehandlung war eine Schilddrüsen-therapie möglich.

Untersuchungen über den Fettstoffwechsel liegen für das Myxödem nur in geringer Zahl vor. Der Fettgehalt des Serums soll leicht vermehrt sein (ACHARD). Die Cholesterinwerte wurden zum Teil normal, zum Teil herabgesetzt gefunden (ACHARD, FREY). Aus der Tatsache, daß Thyreoidin den Fettstoffwechsel steigert, könnte auf eine Herabsetzung des Fettstoffwechsels beim Myxödem geschlossen werden.

Auch der Wasser- und Salzstoffwechsel weist beim Myxödem erhebliche Störungen auf. Daß die ausgeschiedenen Harnmengen gering sind, wurde bereits erwähnt. Im VOLHARDSchen Wasserversuch ist die Ausscheidung durch die Nieren erheblich verlangsamt. Nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz steigt die Wasserausscheidung an. Eine Kompensation durch Hyperhidrosis tritt nicht auf, da die Schweißbildung beim Myxödem sogar erheblich herabgesetzt ist (SCHWENKENBECHER). Die Kochsalzausscheidung ist nach ZONDEK normal. Auch das Verhältnis  $\frac{K}{Na}$  und die Verteilung von Kalium und Natrium auf Urin und Stuhl weicht von der Norm nicht ab (SCHITTENHELM und EISLER). Nach eingehenden Untersuchungen von FALTA tritt bei Zulage von Kochsalz zur Kost eine erhebliche Gewichtszunahme auf. Thyreoidin führt zu rascher Entwässerung und zu normaler Kochsalzausscheidung. Bei unbehandelten Fällen von Myxödem setzte beim Wasserversuch regelmäßig ein Wasserstoß ein, beim Salz-Wasserversuch, bei welchem eine Hemmung der Wasserausscheidung und Kochsalzretention zu erwarten wäre, war eine vermehrte Ausscheidung sowohl von Wasser wie auch von Kochsalz zu beobachten.

Der Calcium- und Magnesiumstoffwechsel weist schwere Störungen auf. Der größte Teil des Calciums wird als Faecesalkali ausgeschieden. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Magnesium und auch beim Phosphor. Der Phosphor erscheint im Urin fast ausschließlich als Nicht-Alkali-Phosphor. Auch der Schwefelstoffwechsel zeigt starke Abweichungen von der Norm. Ein beträchtlicher Teil des Gesamtschwefels wird unoxydiert ausgeschieden. Während beim gesunden Menschen bei gemischter Kost etwa 5—8% des Gesamtschwefelgehaltes als Neutralschwefel im Harn gefunden werden, ist sein Anteil beim Myxödemkranken durchschnittlich 30%. Im Stuhl treten etwa 50% der gesamten Schwefelzufuhr auf, gegenüber 10% beim Normalen. Durch Thyroxin werden die Stoffwechselveränderungen beseitigt (SCHITTENHELM und EISLER).

Der Blutjodspiegel ist beim Myxödem ohne Ausnahme kleiner als beim Gesunden (VEIL und STURM). DE QUERVAIN fand Werte von 2—7  $\gamma$ -%, SMITH von 6  $\gamma$ -%, EISLER und SCHITTENHELM bestimmten den Blutjodwert mit 4,4 bis 7,2  $\gamma$ -%, JANSEN und ROBERT mit 2,8—7,5  $\gamma$ -% und ELMER mit 4—5  $\gamma$ -%. Thyroxin und thyreotropes Hormon der Hypophyse führt den Blutjodspiegel zur Norm zurück. Der stoffwechselgesunde Mensch scheidet die Jodkomponente des Thyroxins vorwiegend im Stuhl aus, der Myxödematöse durch die Nieren. Die Menge des Thyroxins, das nach oraler Zufuhr im Organismus zurückbleibt, ist unabhängig von dem Funktionszustand der Schilddrüse (SCHITTENHELM und EISLER).

In engem Zusammenhange mit der Herabsetzung des gesamten Stoffwechsels stehen die Untertemperaturen, die bei Myxödematösen gefunden werden. Werte unter 36,5° sind keine Seltenheit. Die Untertemperaturen führen häufig zu einem unangenehmen Kältegefühl der Kranken. Die Regulationsfähigkeit

gegenüber Temperaturschwankungen ist gestört. Nach Fleischgenuß haben KRAUSS, BRUNI und RETTIG beim Myxödem sowie beim Morbus Basedow Temperatursteigerungen gesehen, die für Störungen der Schilddrüse charakteristisch zu sein scheinen, da sie beim normalen Menschen sowie bei anderen endokrinen Störungen vermißt werden.

Skeletveränderungen kommen beim Myxödem der Erwachsenen nur vor, wenn das Leiden bereits im Wachstumsalter begonnen hat. Sie sollen daher an anderer Stelle besprochen werden.

Von den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion sind am häufigsten die Keimdrüsen beteiligt. Beim Mann kommt es zum Erlöschen der Libido und der Potenz. Bei Frauen treten Menstruationsstörungen auf, profuse Blutungen oder auch Amenorrhöe (TH. KOCHER). Durch Behandlung mit Schilddrüsensubstanz können die Störungen vollkommen beseitigt werden (MAGNUS-LEVY, FALTA). Besteht die Insuffizienz der Schilddrüse jedoch für längere Zeit, so entwickelt sich eine Atrophie der Keimdrüsen, die auch durch Thyreoidin nicht mehr beeinflußt werden kann. Sterilität besteht bei myxödematösen Frauen nicht. Sie können konzipieren und auch gesunde Kinder zur Welt bringen. Besserungen der Myxödemsymptome mit dem Einsetzen der Gravidität sind beobachtet worden. In einigen Fällen trat das Myxödem im Anschluß an das physiologische Klimakterium auf (CURSCHMANN und DEUSCH). Entwickelt sich das Myxödem, so verschwinden die Schamhaare, die Haut der Genitalien zeigt myxödematöse Veränderungen.

Gelegentlich weisen Myxödemkranke auch akromegale Züge auf. In solchen Fällen dürften gleichzeitig Veränderungen der Hypophyse vorliegen.

### Pathologische Anatomie.

Die Schilddrüse ist verkleinert. Sie wiegt um ein Vielfaches weniger als die Schilddrüse eines normalen Menschen. POXFICK erwähnt ein Gewicht von 4 g gegenüber einem Normalgewicht von 30—60 g. Das Organ ist hart und von gelbweißer Farbe. Mikroskopisch findet sich eine Verödung des Drüsenparenchyms mit Wucherung des interstitiellen Bindegewebes. Das Epithel kann vollständig zugrunde gehen und Fett an seine Stelle treten. Die Läppchenstruktur der Drüse kann trotzdem erhalten bleiben (ABRIKOSOFF). Bei den *Formes frustes* des Myxödems werden intakte Inseln von Schilddrüsen-gewebe gefunden. Nur in einem Teil der Fälle handelt es sich um eine primäre Atrophie. Spielen bei der Entstehung der Erkrankung exogene Momente, Lues, Tuberkulose, Tumoren, eine Rolle, so verändern sich die histologischen Befunde entsprechend, und es treten Infiltrate, Gummata oder tumoröse Bilder in Erscheinung.

Die Veränderungen der Haut haben frühzeitig das Interesse der pathologischen Anatomen erregt, ohne daß es bisher gelungen wäre, einheitliche Ergebnisse bei den histologischen und chemischen Untersuchungen zu erzielen. Ausschlaggebend für den Befund ist der Grad der Erkrankung. Die Schleimablagerungen in der Cutis, die den wesentlichen Bestandteil des Zustandsbildes darstellen, sind nur in den jüngeren Stadien des Leidens vorhanden. Die Epidermisveränderungen sind sekundärer Natur. Zwischen den verdickten und vermehrten Bindegewebsfasern des Coriums findet sich eine schleimartige Substanz, die dem Gewebe ein transparentes Aussehen verleiht. Das kollagene Bindegewebe nimmt an Dicke zu. Die kollagenen Bündel sind hochgradig gequollen und aufgefasert. Sie zeigen zahlreiche größere und kleinere Hohlräume, die auf Thioninfärbung einen deutlich metachromatisch rotgefärbten Inhalt aufweisen. Um die kleinen Blutgefäße finden sich vereinzelte Rundzelleninfiltrate (GANS). HALLIBURTON



wies chemisch große Mengen von Mucin in der Haut nach, BOURNEVILLE und später CEELLEN konnten kein Mucin in der Haut feststellen. Offenbar handelt es sich um einen mucinähnlichen Stoff, aber nicht um eigentliches Mucin. Der Körper kommt nicht nur in der Haut vermehrt vor, vielmehr auch in den Speicheldrüsen, den Sehnen, Muskeln, in der Leber, dem Herzen, dem Gehirn und den Nieren. Der Mucingehalt der Organe ist nicht konstant, sondern z. B. von der Ernährung und, wie oben erwähnt, von dem Stadium des Leidens abhängig. Vielleicht lassen sich die divergenten Befunde von HALLIBURTON und BOURNEVILLE aus diesen Umständen erklären.

An den Schweiß- und Talgdrüsen und an den Haarbälgen findet sich eine Epithelproliferation, die nach UNNA und BECK charakteristisch für das Myxödem ist.

Die Makroglossie hat ihre Ursache nicht in einer Schwellung der Mucosa, sondern in einer Hypertrophie des Bindegewebes (WEGELIN).

An den größeren Gefäßen besonders an der Aorta sind auch bereits bei jugendlichen Menschen hochgradige atheromatöse Veränderungen festzustellen. Diese Befunde sind besonders interessant, weil auch EISELSBERG bei thyreoidektomierten Ziegen eine ausgedehnte Atheromatose beobachtet hat. Einen regelmäßigen Befund stellt die Atheromatose jedoch nicht dar. Das Herz ist öfters dilatiert, besonders der rechte Ventrikel, die Herzmuskulatur zeigt degenerative Veränderungen. Von einzelnen Autoren wurde eine chronische Nephritis beschrieben.

Histologische Untersuchungen am Nervensystem sind bisher nur in geringer Zahl ausgeführt worden. Insoweit Veränderungen gefunden wurden, waren sie wenig charakteristisch. Die Nervenzellen sind klein. Die Neuroglia ist vermehrt, oft auch atrophisch. Hauptsächlich ist die Hirnrinde betroffen. Die Stammganglien erscheinen nicht geschädigt. Eine diffuse Neuritis wurde öfters beobachtet.

Von den innersekretorischen Drüsen zeigt neben der Schilddrüse die Hypophyse die bedeutsamsten Befunde. Meistens, wenn auch nicht immer, ist sie vergrößert. Die Vergrößerung betrifft die chromaffine Zellschicht und ist bedingt durch Vermehrung und Hypertrophie der Hauptzellen, während das Protoplasmakolloid degeneriert. In seltenen Fällen wuchern auch die eosinophilen Zellen. PONFICK beobachtete eine Sklerose des drüsigen Anteils der Hypophyse, während der nervöse Teil erhalten war (WEGELIN). Auch im Tierversuch hypertrophiert die Hypophyse nach Schilddrüsenentfernung, allerdings nur, wenn die Operation an jungen Tieren ausgeführt wird.

An den übrigen endokrinen Organen zeigen sich ebenfalls gewisse Veränderungen. Die Genitaldrüsen sind fast immer atrophisch. Die Thymusdrüse ist oft verkleinert. Die Keimschicht der Nebennierenrinde ist bindegewebig sklerotisiert (WEGELIN). Hingegen werden die Nebenschilddrüsen unversehrt gefunden.

### Pathogenese.

Die Pathogenese des Myxödems kann heute als aufgeklärt gelten. Ursache der Erkrankung ist der Verlust der Schilddrüsenfunktion. Der wichtigste Beweis ist die Tatsache, daß nach der experimentellen Entfernung der Schilddrüse im Tierversuch und nach der in Unkenntnis der Folgen ausgeführten Totalexstirpation des Organes bei Kropfoperationen ein Krankheitsbild entsteht, welches dem Myxödem gleicht. Die Versuche sind an den verschiedensten Tiergattungen, vor allem am Kaninchen, an der Katze, der Ziege, dem Hund und dem Affen, ausgeführt worden. Fast übereinstimmend war bei diesen Experimenten nach Exstirpation der Schilddrüse eine myxödematöse Veränderung der Haut,

trophische Störungen der Haare, Trockenheit der Epidermis, Apathie und ein stupides Verhalten der Tiere festzustellen. Es sei hier schon darauf hingewiesen, daß beim jungen Tiere noch Störungen des Knochenwachstums und der Genitalentwicklung hinzutreten. Nach Totalexstirpation eines Kropfes tritt ebenfalls ein Krankheitsbild auf, welches dem Myxödem vollkommen gleicht. Durch die Entfernung der Schilddrüse läßt sich demnach beim Menschen wie beim Tiere das Bild des Myxödems reproduzieren, und zwar auch in seinen wichtigsten Varietäten: dem Myxödem des Erwachsenen und dem kindlichen Myxödem.

Als weiteres Argument sei angeführt, daß bei den vorliegenden Obduktionsbefunden Myxödematöser die Schilddrüse atrophisch gefunden wurde oder daß sie überhaupt fehlte.

Schließlich lassen sich, und das hat ebenfalls als wichtiger Beweis zu gelten, die Erscheinungen des Myxödems durch ständige Zufuhr von Schilddrüsensubstanz dauernd, durch eine Schilddrüsenüberpflanzung vorübergehend beseitigen.

Zur Erklärung der gutartigen Formen des Myxödems werden dissoziierte Störungen der Schilddrüsenfunktion infolge dissoziierter Schädigung bestimmter Partialfunktionen des Organes unter Verschonung anderer Funktionen angenommen (GRAFE). KENDALL hat eine verschiedene Wirksamkeit der verschiedenen Fraktionen des Schilddrüsenweißes festgestellt. Seine Fraktion A beeinflußt den Wasserhaushalt, seine Fraktion B den Stoffwechsel. Es wäre möglich, daß die unvollständigen Formen des Hypothyreoidismus im Gegensatz zum Myxödem auf geringgradigeren reparablen histologischen Veränderungen und leichteren partiellen Funktionsschädigungen der Schilddrüse beruhen.

### Ätiologie.

Die Ursachen, welche zu einer Unterfunktion der Schilddrüse und damit zum Myxödem führen, sind nur selten klar. Als gesichert kann lediglich die Ätiologie des operativen Myxödems gelten. Denn eine totale Entfernung der Schilddrüse führt sowohl beim Menschen wie beim Tiere mit Sicherheit zum Myxödem. Die nach der vollkommenen Exstirpation der kropfig entarteten Schilddrüse von REVERDIN und KOCHER beobachteten Krankheitserscheinungen stimmen mit dem Krankheitsbilde des Myxödems in jeder Weise überein. Wenn auch dieser Eingriff nach Erkenntnis seiner Konsequenzen nicht mehr ausgeführt wurde und nur bei maligner Entartung des Organes notwendig wird, so können leichtere Formen des Myxödems auftreten, wenn der bei einer Kropfoperation zurückbleibende Teil infolge starker degenerativer Veränderungen in nur ganz geringem Grade funktionstüchtig ist (KOCHER, WAGNER-JAUREGG). Interessant sind die Beobachtungen von SELDOWITSCH und CHAMISSO über das Auftreten eines Myxödems nach Entfernung eines Strumaknotens, der sich aus einer akzessorischen Drüse am Zungengrund gebildet hatte. Hier lag eine Dystopie des Organes vor. An der normalen Stelle war Schilddrüsen Gewebe nicht vorhanden. Überhaupt muß beim Auftreten heterotopischen Schilddrüsen Gewebes an der Zungenbasis mit einer Atrophie der Schilddrüse an der normalen Stelle gerechnet werden (ERDHEIM, THOMAS).

ZONDEK hat die Entwicklung eines Myxödems nach einer Schußverletzung der Schilddrüse, die zur Vereiterung des Organes geführt hatte, beobachtet.

Häufiger dürften akute wie auch chronische Infektionskrankheiten Veranlassung zur Ausbildung eines Myxödems geben (BUSCHAN, DE QUERVAIN). Entzündliche Veränderungen in der Schilddrüse im Verlaufe schwerer Infektionskrankheiten, bei Gelenkrheumatismus, Ruhr, Erysipel, besonders aber bei Scharlach, sind keine Seltenheit. Die Thyreoiditis kann langsam in eine Sklerose

des Organes übergehen und damit einen großen Teil des Schilddrüsengewebes zum Ausfall bringen. WEGELIN nimmt an, daß manche Fälle von erworbenem Myxödem sich auf dem Boden einer solchen chronischen Thyreoiditis entwickelt haben. Bei der CHAGASSCHEN Krankheit, einer Trypanosomenkrankheit in Brasilien, führt die Thyreoiditis zur totalen Zerstörung der Schilddrüse mit den klassischen Symptomen des Myxödems. Auch bei chronischen Infektionskrankheiten kann eine Thyreoiditis oder Strumitis auftreten. SARBACH fand bei chronischer Tuberkulose regelmäßig in der Schilddrüse einen allmählichen Schwund der Follikel mit Vermehrung des Bindegewebes. Ähnliche Bilder können bei der Lues vorkommen (KÖHLER). Ein Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen der Schilddrüse und dem Auftreten eines Myxödems sind demnach nicht von der Hand zu weisen. Eigentliche tuberkulöse oder syphilitische Erkrankungen der Schilddrüse mit konsekutivem Myxödem sind beschrieben worden, sind aber außerordentlich selten (WAGNER-JAUREGG). Auch der chronische Alkoholismus wird von WAGNER-JAUREGG als ätiologisches Moment angegeben. Der Autor erwähnt 2 Fälle von Myxödem im Anschluß an eine Alkoholpolyneuritis. Tatsächlich sind beim Alkoholismus regelmäßig Schilddrüsenschädigungen festzustellen (SARBACH). Ein Myxödem nach intraglandulärer Injektion von Jodoformöl zu therapeutischen Zwecken bei Basedowscher Krankheit beobachtete MATZDORFF.

Das Auftreten eines Myxödems im Anschluß an eine Basedowsche Krankheit ist öfters beschrieben worden. Meistens dürfte es sich um Folgen einer zu weitgehenden Strumektomie oder zu intensiven Röntgenbestrahlung gehandelt haben. THOMPSON rechnet, daß bei subtotaler Thyreoidektomie sich in etwa 1% der Operierten, nach Röntgenbestrahlung in 4% ein Myxödem einstellt. Die Erscheinungen kommen oft erst einige Jahre nach der Behandlung zur Beobachtung und können wieder vorübergehen. Für andere Fälle gibt WAGNER-JAUREGG die Erklärung, daß die Rückbildung der Schilddrüsenhypertrophie als der natürliche Heilungsvorgang des Morbus Basedow vielleicht zu weit geht und in eine Atrophie der Drüse umschlägt.

Wenn Geschwülste an der Schilddrüse nicht zu einer Vermehrung der sezernierenden Drüsenfläche, sondern, was allerdings viel seltener vorkommen wird, zu einer Zerstörung des Gewebes führen, so können sich Zeichen eines Myxödems entwickeln. Vereinzelt solche Fälle haben EISELSBERG, EWALD, KÖHLER, ROSENHAUPT, SÄNGER und WINKLER beschrieben. Bei einem Kranken von KÖHLER und EWALD wurde das Myxödem durch eine Actinomycesgeschwulst der Schilddrüse hervorgerufen. Myxödem nach schweren Blutverlusten wurde von MAGNUS-LEVY und von MAC ILLWAINE beobachtet.

Unter den ätiologischen Momenten spielen weiterhin Zustandsänderungen am Genitale eine wichtige Rolle. Nach H. CURSCHMANN ist die physiologische wie auch die operative Menopause, die Kastration, überhaupt die häufigste Ursache für das Myxödem. Er nimmt an, daß die Ausschaltung der Ovarialfunktion zu Rückbildungsprozessen in der Schilddrüse führt. Danach würde die Ausschaltung der Tätigkeit der Eierstöcke hemmend auf die Funktion der Schilddrüse wirken. Diese Erklärung genügt aber nicht, um der Wechselwirkung zwischen Eierstock und Schilddrüse gerecht zu werden. Zwar haben TANDLER und GROSS sowie SERGENT darauf hingewiesen, daß sowohl beim Menschen wie im Tierexperiment nach Kastration eine Atrophie der Schilddrüse sich entwickeln kann. Aber häufiger als ein Myxödem sehen wir im Klimakterium einen Morbus Basedow auftreten, und nach ENGELHORN entwickelt sich im Anschluß an die Kastration eine Hypertrophie und eine Hyperfunktion der Schilddrüse. Wir müssen also vielmehr annehmen, daß die Menopause je nach der konstitutionellen Artung verschieden auf das Organ wirkt. Zu dieser Annahme



sind wir um so eher berechtigt, als zweifellos hereditäre und individuell prädisponierende Faktoren bei der Entwicklung des Myxödems eine erhebliche Rolle spielen: Das Zusammentreffen verschiedenartiger Schilddrüsenerkrankungen in einer Familie ist häufig. Angeboren ist eine familiäre Debität des Organes, die unter den gleichen Bedingungen einmal zum Basedow, ein anderes Mal zum Myxödem führen kann.

FALTA meint, daß bereits die natürlichen Geschlechtsvorgänge bei der Frau eine besondere Belastung für die Schilddrüsenfunktion bedeuten und daß daher häufige Infekte oder Intoxikationen besonders leicht eine Schädigung des Drüsengewebes herbeizuführen imstande sind. BING sah das periodische Auftreten leichter hypothyreotischer Erscheinungen im Zusammenhang mit der Menstruation. Während der Schwangerschaft können sich geringgradige Formen einer Schilddrüsenunterfunktion verschlechtern.

Das vermehrte Auftreten von Myxödem in den letzten Jahren des Weltkrieges weist darauf hin, daß auch ungünstige Ernährungsverhältnisse einen Einfluß auf die Entwicklung des Myxödems besitzen (CURSCHMANN). Tierexperimentelle Erfahrungen unterstützen diese Auffassungen. Einseitige Fütterung von Mäusen mit Mehl führt zu einer Atrophie der Schilddrüse (WATSON). Nach PLUMMER kann Hypothyreoidismus ausgelöst werden, wenn nach einer längeren Unterernährungsperiode wieder eine reichliche Ernährung einsetzt. Interessant sind auch die Untersuchungen von PEISER und ADLER an winterschlafenden Tieren. Bei ihnen atrophiert die Drüse im Herbst bei zunehmender Kälte. Im Frühling ist die Aktivität des Organes wieder gesteigert.

### Verlaufsformen.

Die Erkrankung beginnt langsam und schleichend, am häufigsten im 30. bis 40. Lebensjahr, mit ganz uncharakteristischen Symptomen. Appetitlosigkeit, Obstipation, einem auffallenden Kältegefühl und Schlafsucht. Allmählich setzen dann die Zeichen ein, die auf ein Nachlassen körperlicher und seelischer Kräfte hinweisen. Das Gedächtnis wird schwächer, die Bewegungen werden langsamer. Neurasthenische oder vasoneurotische Symptome können hinzutreten und das Krankheitsbild etwas abwechslungsreicher gestalten. Bis zum Einsetzen der charakteristischen Hauterscheinungen, die dann endgültig eine Diagnose gestatten, vergehen oft Monate und Jahre. Schließlich werden auch die psychischen Symptome deutlicher, der Verfall der körperlichen Kräfte macht Fortschritte, und wir haben das Bild des schweren Myxödems vor uns.

Auch der Verlauf der Krankheit ist außerordentlich chronisch. Mitunter bleibt sie stationär und zeigt überhaupt keine Fortschritte. Selbst vorübergehende Besserungen besonders unter dem Einfluß des Sommers oder eines wärmeren Klimas können sich einstellen (WAGNER-JAUREGG). FRASER beschrieb sogar spontane Heilungen. Unbehandelt führte die Erkrankung jedoch fast immer zu einem jahre- bis jahrzehntelangen Siechtum und schließlich zum Tode durch schwersten Marasmus oder durch eine Komplikation. Im Endstadium des Myxödems soll die Schwellung der Haut verschwinden und die Haut welk und atrophisch werden. Solche Bilder werden jedoch seit der Einführung der Schilddrüsentherapie nicht mehr beobachtet. Einen akuterer Verlauf kann das Myxödem, allerdings nur ganz selten, nach einer schweren, konsumierenden Krankheit oder im Anschluß an heftige Gemütsbewegungen nehmen.

Das Krankheitsbild des operativen Myxödems oder der thyreopriven Kachexie stimmt mit demjenigen des erworbenen Myxödems vollkommen überein, nur gelangen die einzelnen Symptome in viel rascherer Aufeinanderfolge zur Entwicklung. Schon kurze Zeit nach dem operativen Eingriff, manchmal nach

einigen Tagen, manchmal erst nach etwa 3 Monaten treten die ersten Erscheinungen des Leidens auf. Zunächst stellt sich eine große Mattigkeit und eine Schwäche in den Gliedern ein, die mit einem Kältegefühl und ziehenden Schmerzen verbunden ist. Bald zeigen sich auch Schwellungen der Haut, die anfangs einen vorübergehenden Charakter tragen und im Gegensatz zu den Stauungsödemen morgens stärker ausgesprochen sind als am Tage. Erst später werden sie dauernd. Fast gleichzeitig machen sich auch psychische Störungen bemerkbar: Die geistige Regsamkeit läßt nach, die Kranken werden langsamer im Denken und Reden, das Gedächtnis wird schwächer. Eine immer stärker werdende Apathie und Energielosigkeit stellt sich ein. Die Bewegungen werden zögernd und unbeholfen. Dabei bleiben sich die Menschen der Änderung ihrer geistigen und körperlichen Verfassung bewußt. Die Störungen des Stoffwechsels entsprechen denjenigen des erworbenen Myxödems. Im allgemeinen sind die Symptome um so schwerer, je jünger der Kranke ist, der von dem Leiden betroffen wird. Bei Kindern zeigt sich ein erhebliches Zurückbleiben des Längenwachstums und der geschlechtlichen Entwicklung. Wenn die Schilddrüsentherapie nicht bald einsetzt, nimmt die Cachexie einen raschen Fortgang und kann selbst zum Tode führen. Tetanische Zeichen, die nach einer Strumektomie gleichzeitig mit den myxödematösen Erscheinungen oder vielmehr vor ihnen auftreten, gehören nicht zum Bilde der Cachexia thyreopriva, sondern beruhen auf einer Verletzung oder Mitentfernung der Epithelkörperchen.

Das klassische Myxödem ist ein seltenes Leiden. Zwischen dem ausgesprochenen Bilde der Erkrankung und der Norm gibt es jedoch mannigfache Grade und Formen einer Funktionsstörung der Schilddrüse, die entschieden häufiger sind als das klassische Myxödem. Die leichtesten Abweichungen bestehen bei jenen Menschen, die von WIELAND als Individuen mit hypothyreoider Konstitution, von LÉVI und ROTHSCILD als hypothyreoides Temperamente beschrieben worden sind. Es handelt sich um Personen, die, ohne krank zu sein, in Eigentümlichkeiten ihres Körperbaues, Eigenheiten ihres Temperamentes Züge einer Minderfunktion der Schilddrüse aufweisen. BAUER zeichnet sie als kleine, kurze und dickhalsige, fette und phlegmatische Leute mit kurzen, plumpen Fingern, etwas gedunsenem Handrücken, einigen mehr oder weniger charakteristischen Ausfallserscheinungen von seiten der Schilddrüse und einer Grundumsatzsenkung um 10—15%.

Aus der hypothyreoiden Konstitution können sich vorübergehend oder dauernd larvierte Formen des Myxödems entwickeln, deren Intensität offenbar vom Grad der Schilddrüseninsuffizienz abhängig ist. Auch nach Operationen kommen sie vor. TH. KOCHER hat sie bereits als unvollständige, mitigierte und gutartig verlaufende Erkrankungen nach Strumektomie beschrieben und thyreoprive Äquivalente genannt.

Zahlreicher sind die Formen frustes des Myxödems unter den spontan entstandenen Fällen von Hypothyreoidismus. Nachdem sie zuerst von THIBIERGE erwähnt worden sind, hat sie HERTOGHE eingehend unter dem Namen der Hypothyroïdie bénigne chronique, H. CURSCHMANN als gutartigen, inkompletten chronischen Hypothyreoidismus der Erwachsenen geschildert. Haarausfall am Kopfe und an den Augenbrauen besonders ihren seitlichen Teilen, flüchtige Hautödeme, Empfindlichkeit gegen Kälte, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schlafsucht, hartnäckige Stuhlverstopfung, Fettsucht und Menstruationsstörungen, das sind die wesentlichsten Erscheinungen, die zum HERTOGHESchen Syndrom gehören. Auch Gelenk- und Muskelschmerzen sollen ziemlich regelmäßig bei larvierten Formen des Myxödems auftreten.

Zweifellos geht aber HERTOGHE in der Umgrenzung der gutartigen Formen des Myxödems zu weit, wenn er versucht, auch adenoide Vegetationen,

Hypertrophie der Nasen- und Rachenschleimhaut, Varicenbildung, abnorme Knochenbildung, Gallensteinbildung, Rachitis und vieles andere auf eine Unterfunktion der Schilddrüse zu beziehen.

Nach PARHON und LÉVI-ROTHSCHILD stehen auch zahlreiche Fälle von chronischem Gelenkrheumatismus in engem Zusammenhange mit einer Unterfunktion der Schilddrüse, weil sie angeblich durch eine Thyreoidintherapie gebessert werden. Demgegenüber gibt FALTA mit Recht zu bedenken, daß die günstige Einwirkung des Thyreoidins auf den Gelenkrheumatismus lediglich auf einer Anregung des Stoffwechsels durch eine übermäßige Schilddrüsenwirkung beruhen kann und nicht als eine spezifische Beeinflussung aufgefaßt werden muß.

BOLTEN und SÄNGER haben sogar den Kreis der Myxödemsymptome noch erheblich weiter gezogen und auch Gicht, Ischias und Migräne zu den Hypothyreosen gezählt. Aber diese Auffassungen haben mit Recht allgemeine Ablehnung erfahren (KOCHER, KRAUS, OPPENHEIM, BAUER).

Für manche Formen des unvollkommenen Myxödems ist es bezeichnend, daß gewisse Symptome der Erkrankung stärker hervortreten, während andere, auch typische Erscheinungen, vollkommen fehlen. CURSCHMANN hat eine Reihe solcher Syndrome beschrieben. Krankheitsbilder, die aus flüchtigen Ödemen des Gesichtes, mäßiger Depression, Anacidität des Magens, Obstipation und Gewichtszunahme oder aus Fettsucht, Menopause, geistiger Trägheit, chronischer Dermatitis oder aus psychischer Verarmung, chronischem Ekzem, Obstipation, Amenorrhoe oder aus Müdigkeit, Amenorrhoe, Kopfschmerzen und totalem Verlust der Haare bestehen, zählt CURSCHMANN zu dem gutartigen Hypothyreoidismus. Meistens sind es junge Mädchen oder Frauen, bei denen die Erkrankung in diesen Formen auftritt. HIGGINS sieht ein Syndrom, welches sich aus einem mäßigen Grad von Trockenheit der Haut und Haare, aus zahlreichen nervösen Symptomen und unbestimmten Schmerzen, die sich besonders häufig im Bauch lokalisieren, als inzipienten Hypothyreoidismus an. Myxödematöse Schwellungen werden bei ihm vermißt.

Ein kardiales Äquivalent des chronischen benignen Hypothyreoidismus beschrieb ZONDEK. Es handelt sich um Kranke mit Herzdilatation, Hypotonie, Bradykardie und den für das Myxödem typischen elektrokardiographischen Veränderungen. Thyreoidin schafft in diesen Fällen eine auffallende subjektive und objektive Besserung, während Cardiacia unwirksam sind.

Ob auch gewisse Formen der Fettsucht hierher gehören, ist fraglich, da die Adipositas selbst nicht zum Bild des Myxödems gezählt wird. v. NOORDEN nimmt jedoch an, daß es Fälle von Schilddrüseninsuffizienz gibt, in denen der Mangel an Inkret nicht groß genug ist, um zu einem Myxödem zu führen, wohl aber ausreicht, um das Bild einer Fettsucht hervorzurufen.

Gegenüber den monosymptomatischen Formen der Erkrankung macht BAUER den Einwand geltend, daß das Besondere dieser Hypothyreosen nicht eine mangelhafte Schilddrüsentätigkeit ist, die für die anderen Organe ja ausreicht, sondern die besondere Funktionsweise des betroffenen Organs, daß in solchen Fällen also gar keine Hypothyreose besteht, sondern eine konstitutionelle oder konditionelle Besonderheit des Organes zum Ausdruck kommt.

### Vorkommen.

Das Myxödem ist über die ganze Erde verbreitet und findet sich unter allen Menschenrassen. In England, Holland und Nordamerika ist es häufiger als in Deutschland. Schottland und die Bretagne sollen eine besonders große Zahl von Erkrankungen aufweisen. Im ganzen ist das Myxödem der Erwachsenen aber ein seltenes Leiden. Es ist keineswegs an die Gegenden, in denen der



endemische Kretinismus herrscht, gebunden, im Gegenteil scheint die Erkrankung in Gebieten mit endemischem Kretinismus, ja in Kropfgegenden überhaupt in einem besonders geringen Maße aufzutreten. In der Steiermark z. B. ist das Myxödem nur selten zu beobachten. Öfters ist ein familiäres und hereditäres Vorkommen beschrieben worden.

Frauen werden viel häufiger vom Myxödem befallen als Männer. BUSCHAN berechnet ein Verhältnis von 4:1, MURRAY sogar von 5:1. Verheiratete Frauen und Mütter erkranken in größerer Zahl als Jungfrauen. Am stärksten betroffen ist das 4. Lebensjahrzehnt, seltener das 3. und 5. In höherem Alter wird die Zahl der Erkrankungen erheblich niedriger.

### Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Diagnose des Myxödems in typischen Fällen ist leicht. Die Veränderungen der Haut, besonders die eigentümlichen Schwellungen des Gesichtes, und die psychischen Störungen sind so charakteristische Zeichen, daß sie die Erkrankung als Myxödem leicht erkennen lassen. Weniger einfach ist die Diagnose in den Anfangsstadien des Leidens. Denn die ersten wenig bezeichnenden Erscheinungen der Krankheit, das Kältegefühl, die Obstipation, die Schlafsucht, die nur allmählich sich entwickelnde motorische und psychische Schwerfälligkeit, legen nicht ohne weiteres den Gedanken an das Bestehen eines Myxödems nahe. Oft kann erst bei dem Einsetzen der Hautveränderungen die Diagnose mit Sicherheit gestellt werden.

Die Erkennung der unvollkommenen Formen des Myxödems bereitet oft die größten Schwierigkeiten. Wichtig ist hier der Nachweis einer Herabsetzung des Grundumsatzes, wenn auch davor gewarnt werden muß, eine Diagnose lediglich nach dem Ergebnis einer Gaswechseluntersuchung zu stellen. Auch die Wirksamkeit einer Schilddrüsenbehandlung ist von Bedeutung. Doch ist nicht alles, was sich nach Thyreoidin bessert, mit Sicherheit Myxödem.

Differentialdiagnostische Erwägungen können sich gegenüber den renalen und kardialen Ödemen ergeben. Bei renalen und kardialen Hydropsien zeigt die ödematöse Haut bei Druck eine Delle. Bei Nierenerkrankungen bilden sich die Schwellungen zunächst an den Augenlidern aus, beim Myxödem ergreift das Ödem neben den Lidern auch die Nase und die Gegend um den Mund herum. Beim Myxödem sind die Schwellungen am Morgen stärker als während des Tages. Bei den Nierenerkrankungen finden wir neben der Albuminurie, die auch beim Myxödem auftreten kann, einen pathologischen Sedimentbefund, bei der Glomerulonephritis außerdem eine Blutdruckerhöhung und die übrigen Zeichen einer Niereninsuffizienz, wie erhöhten Reststickstoff im Blut, Hyposthenurie usw. Ein behandelter Fall von Myxödem trägt jede Belastung mit Kochsalz, ein Kranker mit Nephrose hingegen nicht (FALTA). Bei den kardialen Ödemen marantischer Greise ist die Lokalisation der Schwellungen und der Herzbefund differentialdiagnostisch zu werten. Hier sei aber daran erinnert, daß nach EPPINGER sowohl die Nephrosen wie auch Herzinsuffizienzen hypothyroide Komponenten zeigen können.

Andere Ödemformen, das chronische, neurotische Ödem, das stabile Ödem bei Erysipel, das indurative syphilitische Ödem, zeichnen sich gegenüber dem Myxödem dadurch aus, daß die Schwellungen auf gewisse Körperteile beschränkt sind. Der Grundumsatz und das psychische Verhalten ist bei ihnen normal. Die Sklerodermie zeigt eine eigentümliche Härte der Haut und Pigmentanomalien. Der endemische Kretinismus ist geographisch gebunden und verläuft in seiner Ausbreitung parallel mit der Verbreitung des Kropfes und der Taubstummheit. Das Myxödem zeigt diese Bindungen nicht und ist gerade in

Kropfgegenden selten. Ferner ist beim endemischen Kretinismus die Psyche viel erheblicher geschädigt als beim Myxödem.

Bei der Fettsucht ist die Fettverteilung meistens gleichmäßig, die Hautschwellungen beim Myxödem hingegen treten an bestimmten Teilen des Körpers auf. Der Grundumsatz bei der Fettsucht ist, wenn überhaupt, nur wenig herabgesetzt. Die psychischen Störungen fehlen bei der Fettsucht.

Bei der Adipositas dolorosa bleiben Gesicht, Hände und Füße meistens verschont. Das Fett zeichnet sich durch seine Druckschmerzhaftigkeit aus.

Psychische Alterationen depressiver Art können Anlaß zu Verwechslungen mit den Formen frustes des Myxödems geben.

Gewisse äußere Ähnlichkeiten bestehen gelegentlich mit den hydropischen Formen der perniziösen Anämie. Hier entscheidet das Blutbild und das Bestehen von Zeichen einer Hämolyse (Urobilinurie, Bilirubinvermehrung im Blut und Stuhl) rasch.

### Prognose.

Das spontane Myxödem des Erwachsenen führt ohne Behandlung nach mehrjähriger Leidenszeit an Kachexie oder einer interkurrenten Krankheit zum Tode. Beim operativen Myxödem kommt ein Stillstand des Leidens gelegentlich vor. Nach EWALD endete auch diese Form des Myxödems früher nach 4—5 Jahren mit dem Tode. Nach Einführung der Substitutionstherapie ist die Prognose günstig geworden. Hier feiert die Opothérapie einen ihrer größten Triumphe. RAVEN beschrieb einen Fall von Myxödem, der unter der Schilddrüsenbehandlung ein Alter von 94 Jahren erreichte.

## II. Myxoedema infantum und Myxoedema congenitum.

### Symptomatologie.

Kommt die embryonale Schilddrüsenanlage überhaupt nicht zur Entwicklung, entfaltet sich demnach der Organismus ohne den Einfluß der Schilddrüse oder tritt die Unterfunktion der Schilddrüse im Verlaufe der kindlichen Entwicklungsjahre auf, so gesellen sich zu den Hautveränderungen, zu den Störungen der vitalen Funktionen und zu den psychischen Störungen, wie wir sie für das Myxödem des Erwachsenen beschrieben haben, Hemmungen der Entwicklung und des Wachstums, die das Skelet, den Genitalapparat und die cerebrale Reifung betreffen. Sie sind um so bedeutender, je früher die Störungen beginnen.

Am auffälligsten machen sich die Entwicklungshemmungen am Größenzunahme bemerkbar. Das Wachstum ist außerordentlich verzögert. Die Kranken sind Zwerge, die nur selten eine Größe von 1 m erreichen, meistens sogar erheblich kleiner bleiben. Sie wachsen im Jahre nur um etwa 4—5 mm. Die Röhrenknochen sind kurz, verhältnismäßig breit und, infolge normaler Verkalkungsprozesse bei verzögerter Apposition und Resorption, auffallend hart (DIETERLE). Die Hände sind plump, die Gelenke schlaff und leicht zu überstrecken (KASSOWITZ). Die Veränderungen in der Knochenentwicklung sind am besten röntgenologisch zu erkennen. Die epiphysären Knochenkerne treten verspätet auf, die Knochenfugen wandeln sich verzögert in Knochenkerne um, in seltenen Fällen verknöchern sie überhaupt nicht. Die Knochenkerne der Hand- und Fußwurzelknochen, die normalerweise am frühesten erscheinen, können noch im 10. Lebensjahre fehlen. An den proximalen Enden der Metakarpalia 2 und 5, seltener 3 und 4 werden nach KÖHLER zuweilen Epiphysenlinien gefunden, welche normalerweise beim Menschen nicht vorkommen, aber bei gewissen Tierarten, wie z. B. bei den Sirenen, vorhanden sind. JOSEFSON sieht diese Erscheinungen nicht als charakteristisch für das

Myxödem an, sondern er hält sie für Stigmata einer endokrinen Entwicklungshemmung der Skelettmuskulatur, die bei verschiedenen endokrinen Störungen gefunden werden.

Veränderungen der Knochenstruktur besonderer Art sind von GÖTZKY und WEIHE beschrieben worden. Sie sahen am unteren Diaphysenende der langen



Abb. 2. Infantiles Myxödem.  
(Nach FALTA.)



Abb. 3. Infantiles Myxödem.  
Derselbe Patient. (Nach FALTA.)

Röhrenknochen in regelmäßigen Abständen übereinander gelegene dunkle Querschatten und faßten sie als Zeichen einer periodisch auftretenden thyreogenen Hemmung der endochondralen Knochenbildung auf. Diese „Jahresringe“ wurden mit einer schubweisen Entwicklung der hypothyreotischen Wachstumsstörung in Zusammenhang gebracht. Ähnliche Besonderheiten der Knochenstruktur sah FROMME im Ausheilstadium der Spätrachitis und STETTNER bei Kindern nach überstandenen akuten Krankheiten. Auch sie



deuteten die Querschatten als Erscheinungen eines vorübergehenden Wachstumsstillstandes, nicht aber als spezifische Zeichen für thyreogene Störungen.

Die Wachstumsstörungen der Schädelknochen machen sich in zwei Richtungen besonders geltend: Einmal schließen sich die Fontanellen sehr spät und können mit 15 und 20 Jahren noch offen gefunden werden. Des weiteren führt die Entwicklungshemmung des Keilbeines zu einer starken Einziehung der Nasenwurzel und zu einer schweren Entstellung des Gesichtes. Es bekommt den für



Abb. 4. Infantiles Myxödem. Hand eines 2½-jährigen Mädchens. Das Röntgenogramm entspricht dem eines 6-8 Monate alten Kindes. (Nach FALTA.)

das kindliche Myxödem charakteristischen kretinischen Ausdruck. Da sich die häutig vorgebildeten Knochen des Schädels im Gegensatz zu den knorpelig angelegten des übrigen Skelets fast normal entwickeln, so ist der Kopf im Verhältnis zum Körper sehr groß. Der Verknöcherungsprozeß bleibt in dem Stadium stehen, den er erreicht hatte, als der Mangel an Schilddrüsensekret einsetzte. Das geschieht mit einer solchen Gesetzmäßigkeit, daß man späterhin ziemlich genau das Alter, in dem der Schilddrüsenausfall einsetzte, feststellen kann.

Die Wachstumsstörungen sind durch Thyreoidin sehr günstig zu beeinflussen. Da die Epiphysenfugen lange Zeit knorpelig bleiben, so kann das

Wachstum noch zu einer Zeit angeregt werden, in welcher es beim normalen Menschen bereits lange abgeschlossen ist. Eine normale Größe wird jedoch auch bei intensivster Behandlung nur selten erreicht. Meistens bleibt ein gewisser Minderwuchs bestehen. Die Wirkung der Thyreoidinbehandlung ist röntgenologisch sehr gut zu erkennen. Man beobachtet das beschleunigte Auftreten der Knochenkerne und später des Epiphysenschlusses mit einer allmählichen Annäherung an normale Verhältnisse.

Die Zahnentwicklung leidet stark. Die ersten Zähne kommen spät und mangelhaft. Sie werden frühzeitig cariös. Auch das zweite Gebiß ist sehr ungleichmäßig ausgebildet. Neben noch stehengebliebenen Milchzähnen finden sich die rudimentären Anlagen der bleibenden Zähne. Die Zähne stehen weit auseinander, sind geriffelt, an den Rändern gezackt und werden ebenfalls früh schlecht. Die Schilddrüsentherapie hat hier ausgezeichnete Erfolge.

Der harte Gaumen ist oft steil und in der Mitte rinnenförmig vertieft. Die Zunge ist stark vergrößert und ragt aus dem geöffneten Mund heraus. Dabei besteht starker Mundgeruch und Speichelfluß. Das äußere Ohr kann Mißbildungen aufweisen (KASSOWITZ).

Sehr bedeutsam sind die Störungen in der geschlechtlichen Entwicklung. Es besteht eine starke Unterbildung des äußeren und inneren Genitale. Penis und Hoden bleiben klein. Der Descensus der Hoden tritt spät ein und ist meistens nur unvollständig. Beim weiblichen Geschlecht sind die Schamlippen unvollständig ausgebildet, so daß die großen Labien die kleinen nicht decken. Uterus und Ovarien sind hypoplastisch. Doch können gut entwickelte Follikel gefunden werden (SCHULTZ). Die Menstruation tritt meistens überhaupt nicht ein. Die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich kaum. Achsel- und Schamhaare sind höchstens angedeutet, der Bartwuchs kann gänzlich fehlen. Der Stimmwechsel bleibt aus. Auch beim Ausbleiben der Menses ist die Brustdrüse äußerlich oft gut entwickelt. Das Drüsengewebe fehlt jedoch fast immer. Beim Mädchen nimmt das Becken die typischen weiblichen Formen an. Sexuelle Regungen fehlen meistens. Bei Frauen, die bereits in der Jugend an Myxödem erkrankt waren und nicht mit Schilddrüse behandelt worden sind, wurde Gravidität nur ganz selten beobachtet. Eine Patientin von WOLLENBERG mit infantilem Myxödem hat dreimal konzipiert.

Ganz besonders ausgeprägt sind die Ausfallserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems. In schweren Fällen bleibt die geistige und psychische Entwicklung außerordentlich zurück. Die Kranken sind apathisch, unbeweglich. Ihre Aufmerksamkeit ist durch kein Mittel zu erregen. Sehr spät erst sind sie imstande, den Kopf zu balancieren, zu sitzen und zu gehen (KASSOWITZ). Können sie auf den Beinen stehen, so bewegen sie sich unbeholfen, nur watschelnd. Die Intelligenz ist gemindert. In den hochgradigsten Fällen ist sie fast bis zur vollständigen Verblödung herabgesetzt. Diese Kranken lernen nicht sprechen und bringen mit rauher Stimme nur einige unartikulierte grunzende Laute hervor. Sie liegen schlafend im Bette, können sich überhaupt nicht aufrichten und reagieren auf äußere Reize gar nicht. Jede seelische Regung fehlt. Nicht einmal das niedrigste menschliche Intelligenzmaß wird erreicht.

In den leichteren Formen der Erkrankung braucht die Intelligenz keine auffallenden Defekte zu zeigen. Die Kranken lernen langsam und spät sprechen, aber sie lernen es. LAZAR und NOBEL fanden quantitative und nicht qualitative Störungen. Rasches Erfassen sinnlicher Eindrücke ist durchaus möglich. Auch wo sich durch die Häufigkeit der gleichen Betätigung im Laufe des Lebens und des Lernens die Möglichkeit einer Mechanisierung ergibt, braucht die Herabsetzung der geistigen Fähigkeiten nicht offenkundig zu werden. Bei längerer und stärkerer Beanspruchung versagt die Denkkraft jedoch. Auch im Vergleich

mit Kindern gleichen Alters wird die verminderte Intelligenz ganz deutlich. Der Charakter der Myxödemkranken ist meist gutmütig und friedfertig, öfters jedoch auch mürrisch.

Von den Sinnesorganen weist das Gehör die häufigsten Störungen auf. Zwar ist das innere Ohr im allgemeinen normal entwickelt (SIEBENMANN), doch sind funktionelle Störungen oft vorhanden. WAGNER-JAUREGG führt sie auf myxödematöse Weichteilschwellungen der Tuba Eustachii und der Paukenhöhle zurück. Nach GUTZMANN kann die zentrale Perzeption der Schallreize gestört sein, aber auch Aufmerksamkeitsstörungen und Gedächtnisschwäche vermögen Gehördefekte vorzutäuschen. Der Geruchssinn soll gut ausgebildet sein.

Die Reflexe sind meist deutlich gesteigert, und zwar proportional dem Grade der Hypothyreose (WIELAND). Neben einer Hypotonie der Muskulatur ist häufig auch Hypertonie und Muskelsteifheit beobachtet worden (LANGHANS, PFAUNDLER, DIETERLE, WIELAND). Doch gehört eine allgemeine Spastizität nicht zum Bilde des reinen infantilen Myxödems, ebensowenig wie Herdsymptome von seiten des Gehirns (DE QUERVAIN). WIELAND beobachtete die Kombination von echter Hypothyreose und allgemeiner Spastizität, Verlust des Gehvermögens und Verblödung. Schilddrüsenbehandlung war ohne Einfluß auf den Zustand. Deshalb hält er beim kindlichen Myxödem eine selbständige cerebrale Quote für wahrscheinlich. Tetaniesymptome kommen auch beim kindlichen Myxödem nicht vor. Der von PFAUNDLER beschriebene Fall von infantilem Myxödem mit Symptomen der Tetanie steht vollkommen vereinzelt da.

Die übrigen Zeichen des kindlichen Myxödems ähneln denen des Myxödems der Erwachsenen. Die Veränderungen der Haut sind beim Kinde oft nicht so hochgradig. Die stärksten Schwellungen finden sich am Hals und in den Supraclaviculargruben. Das Gesicht ist gedunsen, besonders die Augenlider sind geschwollen. Die Haut ist trocken, kühl, blaß, leicht cyanotisch und oft bräunlich pigmentiert. Das Haar ist struppig, die Nägel sind brüchig. Die Schweißdrüsensekretion fehlt. Der Hals ist kurz, das unförmige, gegenüber dem übrigen Körper unproportionierte Gesicht sitzt dem Rumpfe dicht auf. Der Bauch ist infolge der teigigen Schwellung der Haut und der Schlaffheit der Muskulatur ballonartig vorgetrieben. Der Nabel steht tief. Regelmäßig besteht eine Nabelhernie. WEGELIN erklärt sie aus dem Mißverhältnis zwischen den normal wachsenden Baueingeweiden und dem im Wachstum zurückbleibenden Skelet. Die Eßlust ist gering. Der Darm ist atonisch. Es besteht fast immer hartnäckige Obstipation. In hochgradigen Fällen bleiben die Kinder unsauber. NOBEL, ROSENBLÜTH und SAMETH haben die elektrokardiographischen Befunde, die ZONDEK beim Erwachsenen erhoben hat, für das kindliche Myxödem bestätigt. Beim unbehandelten Myxödem fehlt die P- und T-Zacke. Jedoch kommt darin kein anormaler Mechanismus des Herzens zum Ausdruck, die Veränderungen des Elektrokardiogramms sind vielmehr lediglich Folge eines abnorm hohen Hautwiderstandes. Bei Ableitung mit Nadelelektroden und nach Herabsetzung des Hautwiderstandes durch Galvanisation treten die beiden Zacken wieder auf.

Der Gesamtstoffwechsel ist stark herabgesetzt, und zwar sind ebenso wie beim Erwachsenen der Eiweiß-, der Kohlehydrat- und der Fettstoffwechsel in gleicher Weise beteiligt. Die Stickstoffausscheidung ist außerordentlich gering. ÉTIENNE, RICHARD und ROESCH fanden beim kongenitalen Myxödem den Blutharnstoff und die AMBARDsche Konstante erhöht. Die Kreatinurie ist vermindert oder ganz aufgehoben. Nach Verfütterung von Schilddrüsen-substanz wird sie wieder normal (BEUMER und ISEKE, SCHITTENHELM und EISLER). Die Assimilationsgrenze für Traubenzucker ist herabgesetzt. In einem Fall von HAUGARDY und LANGSTEIN war die Kalkassimilation auf ein Drittel des Normalen vermindert. Die Körpertemperatur ist niedrig.



Die Anämie ist oft erheblich und stärker ausgeprägt als beim Erwachsenen. Der Hämoglobingehalt ist stärker vermindert als die Zahl der roten Blutkörperchen. Gerinnungsbeschleunigung besteht regelmäßig.

Zeichen von Regeneration fehlen. Die Anämie tritt nach NÄGELI regulatorisch auf, da infolge der Verminderung aller Oxydationsvorgänge der Körper auch weniger Sauerstoffträger braucht. Das weiße Blutbild zeichnet sich bei athyreotischen Kindern nach TH. KOCHER durch eine Leukopenie mit relativer oder absoluter Lymphocytose und häufig bestehender Eosinophilie aus. Eine Leukopenie fanden außer KOCHER noch LENZ und DEUSCH. Andere Autoren sahen Leukocytosen oder normale Werte. WALCHLI hat bestätigt, daß die Befunde im weißen Blutbilde außerordentlich wechselnd sind. FALTA und ARGUTINSKY fanden eine Vergrößerung der Leber.

Das capillarmikroskopische Bild zeigt nach DOXIADES und POTOTZKY nur eine spärliche Zahl breiter, bläulich scheinender Capillarschlingen. Besonders charakteristisch erscheint der subpapilläre Raum, der eigenartig grauweiß verfärbt ist. Die in ihm eingebetteten Plexus sind erweitert, bläulich verfärbt und stark verschlungen. Im Gegensatz zu DOXIADES und POTOTZKY erkennt BOCK (S. 121) capillarmikroskopische Bilder, die für das Myxödem typisch sein sollen, nicht an.

Die Schilddrüse ist klein oder fehlt vollständig (PINELES). Ein Kropf ist bisher niemals gefunden worden. Die Hypophyse ist oft vergrößert. Nach SCHILDER finden sich im Hirnanhang Zellen, die den Schwangerschaftszellen ähnlich sind. WEGELIN beschreibt Wucherung der Hauptzellen. Die Thymusdrüse ist klein, ihr Gehalt an HASSALSchen Körperchen soll gering sein. Die Nebennierenrinde ist hypoplastisch.

### Pathologische Anatomie.

Der Zustand der Schilddrüse beim kongenitalen und infantilen Myxödem ist vielfach untersucht worden, und oft wurde das Organ an der normalen Stelle vermißt. Eine totale Aplasie kann aber nur dann als sicher vorliegend angenommen werden, wenn eine genaue mikroskopische Untersuchung der Zungenbasis und der Halsorgane erfolgt ist, weil gerade beim Fehlen der Schilddrüse an normaler Stelle an der Zungenbasis oft Schilddrüsen-gewebe gefunden wird. Nach solchen akzessorischen Schilddrüsen ist aber nur bei einer geringen Anzahl von Fällen gefahndet worden (ERDHEIM, PEUCKER, DIETERLE, MARESCH, SCHILDER und RÖSSLE, WEGELIN). Läßt man nur die Beobachtungen gelten, in denen eine genaue histologische Untersuchung durchgeführt worden ist, dann ist das Fehlen der Schilddrüse ein außerordentlich seltenes Vorkommnis. In den übrigen Fällen kann nicht entschieden werden, ob totale Aplasie oder heterotope Hypoplasie vorgelegen hat (BOURNEVILLE, CURLING u. a.). Aber sicher bestand meistens, wenn eine Athyreose angenommen wurde, lediglich ein mangelhafter Descensus der Schilddrüsenanlage mit Heterotopie von Schilddrüsen-gewebe im Zungen-grunde, das der Menge nach fast immer ungenügend ist. Gleichzeitig zeigt dann der Ductus lingualis geschwulstartige Wucherungen, welche von ERDHEIM zuerst beschrieben worden sind. In der Schilddrüsen-gegend finden sich branchiogene Cysten, die von dem postbranchialen Körper, der sog. lateralen Schilddrüsenanlage, abstammen (MARESCH, ERDHEIM, ASCHOFF, GETZOWA, WEGELIN). Auch eine angeborene Kleinheit der Schilddrüse an normaler Stelle kann bei dem kongenitalen Myxödem gefunden werden. WAGNER-JAUREGG hält aber, auch wenn der Nachweis des Fehlens der Schilddrüse beim kongenitalen Myxödem erbracht ist, die Frage des Verhaltens des Organes beim „sporadischen Kretinismus“ nicht für gelöst.

Beim kindlichen Myxödem handelt es sich um die gleichen anatomischen Veränderungen, die beim Myxödem des Erwachsenen gefunden werden.

Was die übrigen innersekretorischen Drüsen betrifft, so sind die Epithelkörperchen auch bei vollständigem Fehlen der Thyreoidea unverändert (MARESCH).

Während sich nach der Thyreoidektomie beim jugendlichen Tier regelmäßig eine Vergrößerung der Hypophyse entwickelt, wird die Drüse bei der kongenitalen Athyreose und beim jugendlichen Myxödem ebenso wie beim Myxödem des Erwachsenen keineswegs immer hypertrophisch gefunden. Gelegentlich bestehen Adenome (SCHULTZE, RÖSSLE, WEGELIN). Aber auch dann, wenn die Hypophyse nicht vergrößert ist, zeigt die mikroskopische Untersuchung eine Vergrößerung und Vermehrung der Hauptzellen. Die Wucherung der eosinophilen Zellen ist beim kindlichen Myxödem nicht so ausgesprochen wie beim Myxoedema adultorum. Die Veränderung der Hauptzellen ist so evident, daß sie an die Schwangerschaftsveränderungen erinnert.

Die Thymusdrüse ist meistens verkleinert. Nach Ansicht von HAMMAR und WEGELIN handelt es sich um eine akzidentelle Thymusinvolution, mit der sich eine Entwicklungshemmung kombinieren kann.

Die Keimschicht der Nebennierenrinde bleibt bei frühzeitigem Ausfall der Schilddrüse in ihrem Wachstum zurück. Der freibleibende Raum wird von überschüssigem Bindegewebe ausgefüllt. Hingegen ist die Lipoidspeicherung der Rinde eher vermehrt (WEGELIN).

Die Keimdrüsen können beim kongenitalen Myxödem wie beim erworbenen kindlichen Myxödem ausreifen, aber ihre Funktion ist schwer beeinträchtigt. Es besteht eine kleincystische Degeneration der Ovarien. Bei der histologischen Untersuchung werden neben den cystisch erweiterten GRAAFschen Follikeln zahlreiche Corpora fibrosa gefunden. Der Uterus ist klein.

In einigen Fällen sind die submaxillaren Speicheldrüsen vergrößert (WIELAND, WEGELIN).

Das Knochenwachstum ist am stärksten bei Thyreoaplasie und bei dystopischer Hypoplasie gehemmt. Aber auch bei hochgradiger Hypoplasie der normal gelegenen Schilddrüse sind die Wachstumsstörungen sehr stark ausgeprägt. Es resultiert der athyreotische Zwergwuchs, die Nanosomia athyreotica bzw. Nanosomia thyreogenes oder hypothyreotica (STERNBERG). Die histologischen Untersuchungen über den Knochenbau sind nicht zahlreich. Auch mikroskopisch ist eine Verzögerung im Wachstum nachzuweisen. Die endochondrale und die periostale Ossifikation ist deutlich gehemmt. Manchmal ist allein das endochondrale Längenwachstum der Röhrenknochen betroffen, das periostale Dickenwachstum hingegen nicht (WEGELIN). Die Umwandlung der Epiphysenscheiben der langen Röhrenknochen und der Knorpelfugen des Skelets überhaupt in Knochengewebe geht nur sehr langsam vor sich. Epiphysenscheiben und Knorpelfugen bleiben weit über die normale Wachstumsperiode hinaus bestehen. KASSOWITZ hat die Knorpelstruktur genauer untersucht: Im kleinzelligen Knorpel ist die Zahl der Markkanälechen vermehrt, die aus dem Perichondrium in den Knorpel hineinwachsen. Die Gefäßkanäle des Perichondriums sind nur von dünnen Fäserchen durchzogen, das osteoide Gewebe in ihnen fehlt vollständig. Die Grundsubstanz des kleinzelligen Knorpels ist zerklüftet, die Grenze zwischen den Fibrillenbündeln und der hyalinen Grundsubstanz, die beim Gesunden nicht wahrzunehmen ist, wird beim Myxödem deutlich sichtbar. Die primitiven Markräume sind spärlich und kurz. Gegen den Knorpel sind sie häufig durch eine Knochenlamelle abgeschlossen (LANGHANS, MARESCH, DIETERLE, WEGELIN). Das verspätete Auftreten der epiphysären Knochenkerne in den langen Röhrenknochen und der endochondralen Knochenkerne in den kurzen Knochen sei hier noch einmal erwähnt. In

denjenigen Fällen von Myxödem, bei denen gleichzeitig Verbiegungen des Skelets bestehen (BOURNEVILLE, SCHULTZE, WEGELIN), muß eine Kombination mit Rachitis angenommen werden (WEGELIN, WIELAND). Denn in unkomplizierten Fällen von Myxödem gibt es keine Herabsetzung der Knochenfestigkeit als Folge mangelhafter Verkalkung im Wachstumsstadium. Hingegen könnte die Athyreose eine gewisse Disposition für die Rachitis schaffen.

Die anatomischen Veränderungen der Haut beim kongenitalen und infantilen Myxödem unterscheiden sich nicht von denen des Myxödems des Erwachsenen.

Was die Befunde an den blutbildenden Organen anbetrifft, so ist bei Athyreose an Stelle des roten myeloischen Markes typisches Fettmark, wie wir es vom Erwachsenen kennen, anzutreffen (DIETERLE, MARESCHE). Das Vorwiegen des Fettmarkes weist auf eine frühzeitig einsetzende Erschöpfung der blutbildenden Tätigkeit des Markes und zeigt, daß es frühzeitig in einen gealterten Zustand übergeht.

### Pathogenese und Ätiologie.

Das im Säuglings- und Kindesalter auftretende Myxödem entwickelt sich ebenso wie das Myxödem des Erwachsenen als Folge einer verminderten Sekretion des Schilddrüsenhormons. Dabei handelt es sich nicht um eine Schwäche lediglich funktioneller Art, vielmehr ist die Schilddrüse organisch erkrankt oder in ihrer Größe an sekretionstüchtigem Gewebe reduziert. Die Sekretion des Organes kann total oder partiell ausfallen, der Verlust selbst angeboren oder aber im postfetalen Leben erworben sein. Man unterscheidet demnach auch eine angeborene Athyreose und Hypothyreose von einer erworbenen Athyreose und Hypothyreose. Diese Krankheitsbilder differieren jedoch, wie später noch ausgeführt wird, nur quantitativ, so daß eine strenge klinische Trennung nicht durchführbar ist.

Nach PINELES kommt bei den kongenitalen Fällen von Myxödem die embryonale Schilddrüsenanlage nicht zur Entwicklung. Er spricht deshalb von einer Thyreoaplasie. Auch ERDHEIM schließt aus dem Fehlen von entzündlichen Veränderungen auf eine angeborene primäre Bildungsanomalie. Die Beobachtungen von DIETERLE über eine halbseitige Schilddrüsenanlage, ferner das Auftreten von rudimentärem Schilddrüsen Gewebe im Verlaufe des Ductus thyroglossus bei gleichzeitigem Fehlen des Organes an der normalen Stelle, ein Befund, den THOMAS als dystopische Hypoplasie bezeichnet hat, sprechen ebenfalls für Anlagefehler. Die letzteren Befunde sind geeignet, jene Fälle von angeborener Athyreose zu erklären, die sich durch eine längere Lebensdauer auszeichnen und bei denen die Ausfallssymptome erst später deutlich werden als sonst beim kongenitalen Myxödem, ferner jene Fälle von Myxödem, die sich an die Operation einer Struma oder einer Cyste am Zungengrunde anschließen. Nach WAGNER-JAUREGG ist das Fehlen einer Schilddrüse jedoch kein Beweis für das Vorliegen einer primären Bildungsanomalie. Denn der fetale und der neugeborene Organismus besitzt die Fähigkeit, Reste zerstörter Organteile vollständig zur Resorption zu bringen. Oft lassen aber auch die Ergebnisse der histologischen Prüfung eher einen entzündlichen Schwund der normal angelegten Schilddrüse annehmen als eine echte embryonale Hemmungsbildung (SIEGERT), so z. B. die Befunde von kleinen derben Schilddrüsen mit starker interlobärer Gewebsneubildung (HOCHSINGER).

Die gleichen Schädlichkeiten, die das Myxödem des Erwachsenen verursachen, können auch Kinder mit einer normal entwickelten Schilddrüse treffen und zu einer Reduktion des Schilddrüsen Gewebes und zum Myxödem führen. Akute, nichteitrige Entzündungen der Schilddrüse im Anschluß an Infektions-



krankheiten, nach Diphtherie, Scharlach und Masern, sollen häufig zur Zerstörung des Organes führen. Weiter werden hereditäre Syphilis, Alkoholismus und Blutsverwandtschaft der Eltern als ätiologische Momente angeführt. Hingegen ist Kropf oder Kretinismus niemals in der Ascendenz von Myxödematösen zu treffen. Interessant ist die Beobachtung von SPOLVERINI, der bei 5 Säuglingen ein Myxödem auftreten sah, als sie von Ammen mit Cystenkröpfen genährt wurden.

Erwähnt seien hier noch die Bilder von schwerstem infantilem Myxödem mit Wachstumsstillstand und geistigen Störungen, die sich bei total strumektomierten Kindern zur Zeit, als die Wirkung der Totalexstirpation der Schilddrüse noch nicht bekannt war, im Anschluß an die Operation ausgebildet haben (KOCHER, BRUNS u. a.). Aber auch bei den gegenwärtig geübten Operationsmethoden ist die Gefahr des postoperativen Hypothyreoidismus beim Kinde größer als beim Erwachsenen (DINSMORE).

### Verlaufsformen.

Je früher die Schilddrüsenfunktion ausfällt, um so schwerer sind im allgemeinen die Erscheinungen des Leidens. Deshalb nehmen auch die Fälle mit Thyreoaplasie den vehementesten Verlauf. Bei angeborenem Schilddrüsenmangel machen sich die Entwicklungshemmungen bereits im 1. Lebensjahr bemerkbar. Das infantile Myxödem beginnt meistens erst im 5. Lebensjahr, doch kann es schon erheblich früher einsetzen. Das Bild des erworbenen Schilddrüsenmangels wird dem der angeborenen Athyreose um so ähnlicher, je früher die Krankheitserscheinungen beginnen. Es gelingt deshalb auch für viele Fälle nicht, das im frühesten Lebensalter auftretende infantile Myxödem von der Thyreoaplasie zu unterscheiden und eine grundsätzliche klinische Trennung der beiden Myxödemformen durchzuführen (FALTA, BAUER). SIEGERT faßt die gesamten Krankheitsbilder im Kindesalter, die auf einem Ausfall der Schilddrüse beruhen, neben dem kongenitalen und infantilen Myxödem also auch noch den endemischen Kretinismus, als Myxidiotie zusammen, eine Gruppierung, die nicht berechtigt ist, da der endemische Kretinismus nicht lediglich als Schilddrüsenmangelkrankheit angesehen werden kann.

Auch beim angeborenen Myxödem treten die ersten Symptome meistens nicht vor dem 5. oder 6. Lebensmonat auf. Kinder mit Thyreoaplasie machen bei der Geburt und in den ersten Monaten durchaus den Eindruck gesunder Säuglinge. Die fetale Schilddrüse ist am Aufbau des Organismus im Mutterleib nicht nachweisbar beteiligt (THOMAS). Bei der Geburt wird dem Kinde noch eine genügende Menge Schilddrüsensekret von der Mutter mitgegeben, die für die ersten Monate des extrauterinen Lebens ausreichend ist (SIEGERT). Auch mit der Muttermilch könnte dem Säugling noch Schilddrüsensekret eingeblóbt werden, das den Ausbruch des Myxödems verhindert. Allerdings vermag Ernährung mit Frauenmilch das Auftreten der Erkrankung nicht zurückzuhalten (SIEGERT).

Die Erscheinungen des angeborenen Schilddrüsenmangels sind von dem Augenblick an, wo sie zum Ausbruch gelangen, schwer. Die Säuglinge sind schläfrig, schlucken schlecht, der Mund ist offen, Speichel fließt heraus. Das Gesicht nimmt die charakteristischen Veränderungen an. Der Leib ist aufgetrieben. Das Mißverhältnis zwischen Länge und Dicke des Kindes wird deutlich. Die Dentition ist mangelhaft. Die Fontanelle bleibt offen. Das Gehen wird, wenn überhaupt, erst mit 8 oder 10 Jahren erlernt. Der Gang ist unbeholfen und erfolgt auf allen Vieren. Die Sprache bleibt meistens aus. Nur einzelne undeutliche Worte werden hervorgestoßen. Mit zunehmendem Alter

erscheinen die körperlichen und psychischen Störungen immer ausgeprägter. Die Weiterentwicklung ist völlig gehemmt. Meistens gehen die Kranken in jungen Jahren an einer interkurrenten Erkrankung zugrunde. Auch behandelte Fälle werden kaum älter als 20 Jahre. Im allgemeinen sterben sie viel früher.

Bei frühzeitig erworbenem infantilem Myxödem nimmt die Erkrankung einen ähnlichen, wenn auch nicht ganz so schweren Verlauf. Auch die Lebensdauer kann dann länger sein. Machen sich die Krankheitszeichen erst im 5. oder 6. Lebensjahre oder noch später bemerkbar, so muß angenommen werden, daß die Schilddrüse während der ersten Jahre normal gearbeitet hat. In dieser Zeit haben sich die Kinder auch wie vollkommen gesunde Individuen entwickelt. Je später das Myxödem auftritt, um so ähnlicher werden die Erscheinungen dem Krankheitsbilde des Myxödems der Erwachsenen.

### Vorkommen.

Ebenso wie das Myxödem des Erwachsenen ist das kongenitale und infantile Myxödem über alle Länder verbreitet. In England und Frankreich soll es häufiger vorkommen. In Ländern mit endemischem Kropf und Kretinismus ist es selten. Daß in der Ascendenz Kropf und Kretinismus ebenfalls immer fehlt, hat besonders BOURNEVILLE betont. Auch diese Form des Myxödems tritt vorwiegend beim weiblichen Geschlecht auf. PINELES nennt ein Verhältnis von 7 : 2, KASSOWITZ ein Verhältnis von 8 : 3.

### Prognose.

Unbehandelte Fälle von kongenitaler Athyreose leben meistens nur einige Monate bis wenige Jahre. Selten erreichen sie das Pubertätsalter. Doch werden einzelne Kranke auch noch älter (WIELAND). Die Einwirkung der Therapie auf die Entwicklung der Kranken ist verschieden. So erklären sich wohl die Widersprüche in den Angaben von SIEGERT und WIELAND. Nach WIELAND vermag auch die Schilddrüsentherapie nicht, aus Menschen mit kongenitaler Athyreose brauchbare Individuen zu machen. SIEGERT war früher der gleichen Meinung. Er widerrief diese Ansicht aber auf Grund seiner späteren Erfahrungen. Für eine körperliche und psychische Vollentwicklung ist die Prognose zweifelhaft, jedoch nicht ungünstig, wenn die Kranken frühzeitig in Behandlung kommen und dauernd in Behandlung bleiben (SIEGERT). Günstige Lebensbedingungen vermögen die Prognose noch weiterhin zu bessern. Besonders gut verlief ein Fall von KNÖPFELMACHER, bei dem KASSOWITZ bereits im Alter von 8 Monaten die Diagnose gestellt hatte. Da die Therapie lediglich die Krankheitsursachen beseitigt, muß sie während des ganzen Lebens durchgeführt werden.

Je später sich die Erscheinungen der Athyreose bemerkbar machen, um so günstiger ist die Prognose. Viel aussichtsreicher liegen die Dinge bei der kongenitalen und infantilen Hypothyreose. Hier kommen sogar auch restlose Heilungen vor.

### Therapie der verschiedenen Formen des Myxödems.

Von der Besprechung einer medikamentösen Therapie mit Eisen, Arsen, Jod, Chinin, wie sie früher geübt wurde, kann abgesehen werden, da sie jetzt jede Bedeutung verloren hat. Das Jod besitzt zwar eine stoffwechselsteigernde Wirkung. Doch haben anorganische Jodpräparate und organische Jodverbindungen, soweit sie nicht zu den Jodverbindungen der Schilddrüsensubstanz gehören, keinen Einfluß auf die Symptome des Myxödems.

Auch die Versuche, durch Implantation von Schilddrüsen Gewebe das Myxödem zur Heilung zu bringen, haben nur noch historisches Interesse. Die Erkenntnis von der Natur des Leidens hat immer wieder zu Experimenten in dieser

Richtung angeregt. BIRCHER senior hat im Jahre 1889 als Erster bei Myxödemkranken Schilddrüsengewebe in die Bauchhöhle überpflanzt. Die Erfolge waren unmittelbar nach der Operation oft ausgezeichnet. Aber die Besserungen blieben immer nur vorübergehend, das Leiden verschlechterte sich nach einiger Zeit bald wieder. Deshalb ist diese Methode endgültig verlassen. Die Resultate konnten nicht von Dauer sein, da das Implantat restlos zur Resorption gelangt, gleichgültig ob es unter die Haut, in das Bauchfell, in die Leber, die Milz oder in die Markhöhle eines Knochens eingepflanzt wird.

Auch die Injektionstherapie von Schilddrüsenextrakten hat sich als unnötig erwiesen ebenso wie die Darreichung frischer Drüsen. Denn wir können mit der Verabfolgung von getrockneter Schilddrüsensubstanz in Tablettenform eine Therapie des Myxödems durchführen, die jeder anderen Behandlungsmethode an Einfachheit und an Wirksamkeit überlegen ist. Allerdings ist eine



Abb. 5. 20jähriges Mädchen mit Myxödem vor der Behandlung. (Nach KENDALL.)



Abb. 6. Derselbe Fall nach 18tägiger Behandlung mit im ganzen weniger als 25 mg Thyroxin. (Nach KENDALL.)

exakte Dosierung der Schilddrüsenpräparate noch nicht möglich, weil wir bisher kein sicheres biologisches Auswertungsverfahren besitzen. Die bereits früher von BENNET, später erneut von REDONNET und LENK und LIEBESNY vorgeschlagene Wertbestimmung nach dem Jodgehalt setzt einen Parallelismus zwischen Wirkung und Jodgehalt voraus, der in Wirklichkeit nicht besteht. FREUND und NOBEL fanden die tödliche Menge beim Meerschweinchen ziemlich konstant und hielten die Auswertung der Schilddrüsenpräparate am Meerschweinchen deshalb für geeignet. KOWITZ und FALTA schlagen vor, die Eichung im Gaswechselversuch an typischen Fällen von menschlichem Myxödem durchzuführen. R. E. MARK fand eine konstante Wirkung des Schilddrüsenpräparates an Hunden, die er durch eine fünftägige gleichmäßige Kost auf eine konstante Stickstoffausscheidung gebracht hatte. Versucht man, eine gleichmäßige Dosierung dadurch zu erreichen, daß man gleiche Mengen getrockneter, pulverisierter Drüse verabreicht, so ist damit eine exakte Dosierung auch nicht gewährleistet, weil die biologische Wertigkeit der Schilddrüse der verschiedenen Schlachttiere je nach der Jahreszeit und der Ernährung erheblich schwankt (HERZFELD und KLINGER). Tatsächlich sind auch die zahlreichen im Handel befindlichen Präparate nach den verschiedensten Auswertungsmethoden geeicht. Am meisten gebraucht werden von deutschen Präparaten das Thyreoidinum sicc. von MERCK, ferner Thyreoid-Dispert, Thyraden, Elityran,



von ausländischen Schilddrüsensubstanzen die Tabletten von *Burroughs-Wellcome & Co.*, von *Parke-Davis* und *Armour*. Aber auch andere zahlreiche deutsche und ausländische Fabriken stellen wirksame Präparate her.

Die Menge der zu verabreichenden Schilddrüsensubstanz ist vom Alter des Kranken, von der Intensität der Symptome und von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten abhängig. Daher kann auch nicht vorausgesehen werden, welche Quantitäten im einzelnen Falle gegeben werden müssen. Es ist notwendig, mit kleinen Dosen anzufangen und dann die verabreichten Dosen allmählich zu steigern. Kinder vertragen relativ große Mengen Schilddrüsensubstanz. Das entspricht auch den Versuchsergebnissen von *ABDERHALDEN* und *WERTHEIMER*, die gefunden haben, daß jugendliche Tiere weniger empfindlich gegenüber Thyroxin sind als ältere.

Die handelsüblichen Präparate enthalten meistens 0,1, 0,3 oder 0,5 g getrocknete Schilddrüse, Mengen, die etwa dem Fünffachen der frischen Drüse entsprechen. *PINELES* beginnt die Behandlung beim Erwachsenen mit 0,1 bis 0,15 g täglich und steigt allmählich bis zu einer Tagesdosis von 0,45 g. Auch bei größeren kräftigen Menschen kommt er mit 0,6 g täglich aus. *CURSCHMANN*, der in der Behandlung des Myxödems eine sehr große Erfahrung besitzt, empfiehlt, sich mit kleinen Dosen einzuschleichen und mit 2—3mal täglich 0,1 g Schilddrüsensubstanz anzufangen. Nach einigen Tagen gibt er 3mal 0,15 g für etwa 14 Tage. Wenn diese Mengen gut vertragen werden, steigt er auf viermal 0,15 g und, falls es notwendig ist, auch auf 5- oder 6mal 0,15 g. Als exakter Maßstab für die richtige Dosierung gilt *CURSCHMANN* der allmähliche Anstieg des Grundumsatzes. Geht hingegen der Grundumsatz rasch in die Höhe und erreicht er in kurzer Zeit Werte von + 10 oder 15%, so muß die Behandlung unterbrochen werden, oder es dürfen nur ganz geringe Mengen Schilddrüsensubstanz verabreicht werden, nicht mehr als 2—3mal 0,1 g.

Auch *KOWITZ* bestimmt die Menge der zu verabreichenden Schilddrüsensubstanz nach der Wirkung auf den respiratorischen Stoffwechsel. 0,2 g Substanz täglich führen nach *KOWITZ* einen Grundumsatz von —5% im Verlaufe von 14 Tagen zur Norm zurück. Danach wären nur sehr geringe Dosen notwendig, um zu einem Erfolge zu gelangen.

*TATERKA* und *GOLDMANN* schlagen vor, die Senkungsreaktion als therapeutischen Maßstab zu verwenden und die Dosis bis zum Eintritt einer Senkungsbeschleunigung zu steigern. Solange die Senkung unbeeinflusst bleibt, ist die wirksame Dosis noch nicht erreicht.

Ich gebe bei Erwachsenen zunächst 3 Tage lang 0,2 g, dann bis zum Ende der ersten Woche 0,3 g und erhöhe die Dosis in der zweiten Woche allmählich auf 0,6 g. Nur selten werden, bei vorher ausbleibender Wirkung, 0,9 g Schilddrüsensubstanz notwendig. Es empfiehlt sich immer, nur das Minimum der notwendigen Schilddrüsenmengen zu geben. Aber selbst bei vorsichtigster Dosierung kann es zu Intoxikationserscheinungen kommen.

Mit dem synthetischen Thyroxin werden nach zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre die gleichen Erfolge in der Behandlung des Myxödems erzielt wie mit den nativen Schilddrüsenpräparaten (*HARINGTON*, *KENDALL*, *SCHITTENHELM* und *EISLER*, *BOOTHBY* und *ROWNTREE* u. a.). Gegenüber den Schilddrüsenpräparaten bietet das Thyroxin die Möglichkeit einer exakten Dosierung. Die tägliche Verabreichung von 1 mg Thyroxin steigert den Grundumsatz um 2,5%, nach 2 mg Thyroxin erhöht sich der Grundumsatz um 5%, nach 10 mg um 25%, die intravenöse Injektion von Thyroxin wirkt stärker als die perorale Einverleibung. Peroral unwirksame Thyroxinmengen zeigen bei intravenöser Einverleibung eine starke Stoffwechselwirkung (*SCHITTENHELM* und

EISLER, AUERBACH und KLEIN). Die intravenöse Injektion von täglich 1 mg Thyroxin führt nach PLUMMER und BOOTHBY bei leichten und schweren Fällen von Myxödem zu einer Steigerung des Grundumsatzes um 3%. Bei SCHITTENHELM und EISLER erhöhte die tägliche Injektion von 2 mg Thyroxin in einem Falle den Grundumsatz von  $-30\%$  auf  $+12\%$  im Verlaufe von 14 Tagen. Die einmalige Injektion von 10 mg Thyroxin führte in einem von BOOTHBY und ROWNTREE beschriebenen Fall innerhalb 8 Tagen zu einer Erhöhung des Stoffwechsels von  $-38\%$  auf  $-5\%$ . Der ursprüngliche Zustand des Stoffwechsels wird nach einmaliger intravenöser Injektion von 10 mg Thyroxin erst nach 50 Tagen wieder erreicht. Die Ursache für die verschiedene Stärke der Wirkung je nach der Art der Zufuhr kennen wir nicht. Übrigens soll auch das aus der Schilddrüse gewonnene Thyroxin stärker wirken als das synthetisch hergestellte. Bei einem Vergleich zwischen Thyroxinwirkung und Effekt von Schilddrüsen-substanz ist festzustellen, daß bei peroraler Zufuhr das Thyroxin schwächer wirkt als Schilddrüsen-substanz von gleichem Jodgehalt. HARRINGTON nimmt zur Erklärung an, daß bei der Schilddrüsenverfütterung noch andere jodhaltige Verbindungen wie das Thyroxin zugeführt werden.

Ich selbst gebe auch heute noch den Präparaten aus getrockneter Schilddrüsen-substanz den Vorzug, da nach meinen Erfahrungen mit ihnen eine sicherere Wirkung zu erzielen ist als mit dem synthetischen Thyroxin. Auf dem gleichen Standpunkt steht BAUER.

In Fällen von unvollkommenem Myxödem sind die zu verabreichenden Mengen von Schilddrüsen-substanz niedriger zu wählen als bei der ausgesprochenen Form der Erkrankung. Man beginnt mit 0,2 g, steigt nach einer Woche auf 0,3 g und kann die Dosis vorsichtig noch weiter erhöhen. Mehr als 0,6 g gebe ich nicht. Oft zeigen sich bei diesen Mengen schon die ersten Intoxikationserscheinungen. Auch bei der Behandlung des unvollkommenen Myxödems soll man versuchen, mit dem Minimum an Schilddrüsen-substanz auszukommen.

Bei der Therapie des kindlichen Myxödems sind die gleichen Gesichtspunkte maßgebend wie bei der Behandlung des Myxödems der Erwachsenen. NOBEL und ROSENBLÜTH schlagen eine Dosierung vor, die sich nach der Sitzhöhe richtet. Pro Kubikzentimeter des Sitzhöhequadrates geben sie 10 mg Thyreoidinum siccum, z. B. bei einer Sitzhöhe von 60 cm eine tägliche Menge von 60mal  $60 - 3600 \cdot 0,036$  g Thyreoidin. Bei Verabreichung dieser Mengen steigt der Grundumsatz an, ohne daß sich irgendwelche Nebenwirkungen bemerkbar machen. SIEGERT setzt an dieser Methode aus, daß sie nicht mit der verschiedenen Reaktionsweise der Kinder rechnet. EPPINGER gibt bei Säuglingen 0,1—0,2 g, bei älteren Kindern 0,2—0,3 g. Am besten ist es, wenn man mit 0,1 g Thyreoidin pro Tag beginnt und nach 8 Tagen um 0,1 steigert. Über eine Dosis von 0,3 g wird man beim Kinde nicht hinauszugehen brauchen. KENDALL sah bei der Behandlung mit täglich 0,4 mg Thyroxin eine außerordentlich günstige Einwirkung auf das kindliche Myxödem.

Bereits nach einigen Tagen läßt sich die eintretende Schilddrüsenwirkung beobachten. Sie ist so prompt, daß sie als diagnostisches Kriterium verwendet werden kann. Nach 3—4 Wochen pflegen die Erscheinungen des Myxödems vollkommen zu verschwinden. Die Haut schwillt ab, sie wird wieder warm und nimmt eine normale Farbe an. Die Wülste im Gesicht und am Halse werden flacher. Das Haar beginnt zu wachsen, sogar auch dann, wenn es vollkommen ausgefallen war. Die Wasserausscheidung steigt an, die Stuhlverstopfung schwindet. Der Bauchumfang geht zurück, und das Körpergewicht wird, besonders am Anfang der Behandlung, kleiner. Das psychische Verhalten wird vollkommen geändert. Die Kranken werden geistig wieder rege, das Gedächtnis kehrt zurück, die Sprache wird lebhafter, der Gesichtsausdruck wird normal.

Die Menstruation setzt wieder ein. Der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen steigen an. Der Stoffwechsel wird außerordentlich beeinflußt. Der Gaswechsel steigt langsam in gerader Linie an und erreicht in 3—4 Wochen normale Werte (MAGNUS-LEVY). Bei Unterbrechung der Schilddrüsenzufuhr sinkt der Sauerstoffverbrauch wieder ab. Die Anfangswerte werden jedoch erst nach 2—3 Monaten erreicht. Die Stickstoffbilanz wird negativ, es wird also jetzt mehr Stickstoff ausgeschieden als durch die Nahrung aufgenommen (MAGNUS-LEVY). Die Kohlehydrattoleranz sinkt.

Sind die Symptome des Myxödems beseitigt, so muß die Schilddrüsen-therapie, um das Erreichte zu erhalten, fortgesetzt werden. Allerdings ist die Erhaltungsdosis im Verhältnis zu der zuerst verabreichten Heildosis (BAUER) erheblich geringer. Tägliche Mengen von 0,1—0,2 g Schilddrüsensubstanz pflegen dann ausreichend zu sein. In diesem Stadium des Leidens habe ich oft täglich 1 mg Thyroxin peroral längere Zeit hindurch mit Erfolg gegeben. Manche Autoren setzen mit der Organtherapie aus, bis sich die ersten geringen Erscheinungen des Myxödems wieder zeigen, um dann wieder mit der Zufuhr zu beginnen. Beim postoperativen Myxödem kann ein solcher Versuch vielleicht gemacht werden, weil hier ein bei der Operation zurückgelassener Schilddrüsenrest, der zunächst nicht ausgereicht haben mag, um das Myxödem zu verhindern, nach längerer Zeit wieder genügende Mengen Inkret liefert — trotz der Substitutionstherapie, wie BAUER mit Recht sagt. In anderen Fällen von Myxödem empfehle ich das längere Aussetzen der Schilddrüsenbehandlung nicht. Denn schon nach 2—3 Wochen können sich erneut Myxödemsymptome zeigen.

Werden die Dosen zu groß gewählt, so stellen sich Erscheinungen von Hyperthyreoidismus ein. Sie äußern sich in Herzklopfen, Pulsbeschleunigung, Erbrechen, Diarrhöen, Schweißausbruch, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und schwerer Mattigkeit. Nach dem Aussetzen des Mittels gehen die Intoxikationserscheinungen wieder zurück.

Auch bei der Behandlung des kindlichen Myxödems zeigen sich innerhalb kurzer Zeit auffallende Erfolge. Sie sind jedoch nicht ganz so gleichmäßig wie beim Erwachsenen. Das liegt wohl daran, daß in der Wachstumsperiode die Schilddrüse besonders viel zu leisten hat und daß die Organe in dieser Zeit von dem Fehlen des Inkretes viel empfindlicher getroffen werden (GAMPER und SCHARFETTER). Bei denjenigen Symptomen des Leidens, in welchen das kindliche Myxödem der Erkrankung des Erwachsenen gleicht, sind auch die Erfolge der Therapie ähnlich. Auch das Wachstum, die Zahnung und die genitale Entwicklung kann durchaus normal werden (SIEGERT). Am Knochensystem setzt eine schnelle Ossifikation ein, die röntgenologisch besonders gut zu erkennen ist. Die Bildung der Knochenkerne wird beschleunigt. Das Längenwachstum wird in kurzer Zeit deutlich, und die offen gebliebene Fontanelle schließt sich. Auch Myxödemkranke jenseits des normalen Wachstumsalters können noch ein auffallendes Wachstum zeigen. Nach SIEGERT verläuft die Umwandlung zum Normalen um so langsamer, je geringer die Rückständigkeit ausgebildet war, und sie geht um so rascher vor sich, je größer die Entwicklungshemmung gewesen ist. Bedeutsam für die Prognose sind die Fortschritte in der Ossifikation der Hand unter dem Einfluß der Behandlung. Nur wenn die Entwicklung hier rasch vorwärts geht, ist auch mit einer weitgehenden Wachstumsförderung zu rechnen.

Hingegen ist die Schilddrüsenbehandlung nicht imstande, die Intelligenzstörungen des kindlichen Myxödematösen auszugleichen. Offenbar ist die Entwicklung des kindlichen Nervensystems von der gleichmäßigen Funktion der Schilddrüse besonders abhängig, und das Fehlen des Inkretes führt zu einer Hemmung der cerebralen Reifung, die nie mehr eingeholt werden kann (GAMPER



und SCHARFETTER). Das Kind bleibt auf einer Intelligenzstufe stehen, die erheblich unter seinem Alter liegt (KORNFELD). Der starke Einfluß der Schilddrüse auf den Intellekt zeigt sich auch, wenn das Myxödem nicht angeboren ist, sondern sich erst im Laufe der jugendlichen Entwicklung ausbildet. Dann bleibt nämlich die Intelligenz nicht auf der bereits erreichten Stufe stehen, sondern sinkt auf die Stufe eines niedrigeren Alters herab, anders als beim Myxödem des Erwachsenen, bei welchem nach KRAEPELIN sich eine Demenz erst ausbildet, wenn die Krankheit bereits eine längere Zeit besteht. Auch beim Aussetzen der Schilddrüsenbehandlung im Kindesalter ist wieder ein rascher Rückschritt in intellektueller Hinsicht zu beobachten (LAZAR, NOBEL, SIEGERT). Fälle wie der bereits erwähnte von HOCHSINGER bilden absolute Ausnahmen. WAGNER-JAUREGG hat bereits darauf hingewiesen, daß der Erfolg einer Therapie um so ungünstiger ist, je schwerer der Fall liegt und je später mit der Behandlung begonnen wird. Dazu kommt noch, daß die myxödematösen Säuglinge besonders lebensschwach sind. Auch hieraus geht hervor, von welcher großen Wichtigkeit die möglichst frühzeitige Diagnose insbesondere des kindlichen Myxödems ist.

Neben der Schilddrüsenbehandlung spielen andere Heilfaktoren nur eine unwesentliche Rolle. Um die Durchblutung der Schilddrüse zu steigern und eine verstärkte Aktivität des Organs zu erreichen, führte MERKE die periarterielle Sympathicusausschaltung an den oberen Schilddrüsengefäßen aus. Der Erfolg war jedoch nur vorübergehend.

Im Tierversuch ist die Thyreoidinwirkung abhängig von der Art der Ernährung. Nach ARVAY hemmt der Mangel an Vitamin B die Wirkung der Schilddrüsensubstanz. Ratten sind bei Eiweißernährung überempfindlich gegen Thyreoidin, bei ausschließlicher Kohlehydratkost zeigen sie sich unterempfindlich. Bei der Behandlung des menschlichen Myxödems hat man früher Wert auf eine lactovegetabilische Diät gelegt. Nach CURSCHMANN und BERGMANN ist sie jedoch nicht angebracht.

Erwähnt sei noch, daß DE MASSARY einige Fälle von Myxödem, die sich offenbar auf luischer Grundlage entwickelt hatten, mit Erfolg einer Quecksilberkur unterzogen hat.

In manchen Fällen ist der Hypothyreoidismus nur eine Teilerscheinung einer pluriglandulären Störung. Neben der Schilddrüsentherapie ist dann, je nach der Lage des Falles, auch noch die Zufuhr von Ovar-, Testis- oder Hypophysenpräparaten notwendig.

## Literatur.

- ABDERHALDEN, E. u. E. WERTHEIMER: Beziehung des Lebensalters zur Thyroxinwirkung. *Z. exper. Med.* **68**, 1 (1929). — ABELIN, J.: Über die Bedeutung der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 2221. — Die Physiologie der Schilddrüse. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16 I, S. 94. 1930. — ABRIKOSOFF: Anatomischer Befund in einem Fall von Myxödem. *Virchows Arch.* **177**, 426 (1904). — ACHARD, CH. et S. ORNSTEIN: Sur quelques constituents du sérum sanguin dans le myxoedème. *C. r. Acad. Sci. Paris* **191**, 317 (1930). — ADLER, L.: Schilddrüse und Wärmeregulation. *Arch. f. exper. Path.* **86**, 159 (1920). — Der Winterschlaf. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 17, S. 105. 1928. — ALEXANDER, G.: Neurologie des Ohres bei Kretinismus und Myxödem. *Handbuch der Neurologie des Ohres von ALEXANDER u. MARBURG*, Bd. 3. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926. — ARGUTINSKY: Über einen Fall von Thyreoaplasie und über den abnormen Tiefstand des Nabels bei diesem Bildungsdefekt. *Berl. klin. Wschr.* **1905 II**, 1098. — Ein Beitrag zur Kenntnis des kongenitalen Myxödems und der Skelettwachstumsverhältnisse bei demselben. *Berl. klin. Wschr.* **1906 II**, 1209, 1251. — ARVAY: *Biochem. Z.* **205**, 433 (1929). — ASCHOFF, L.: Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. *Dtsch. med. Wschr.* **1899 I**, Beil., 203. — ASHER: Diskussionsbem. zum Referat von FR. KRAUS: Die Pathologie der Schilddrüse. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1906**. — ASSMANN, H.: Das Myxödemherz. *Münch.*

med. Wschr. **1919 I**, Nr 1. — AUERBACH, L. u. B. KLEIN: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit synthetischer Schilddrüsenpräparate. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2332.

BANSI, H. W.: Die Kreislaufgeschwindigkeit beim Morbus Basedow und Myxödem. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1277. — BARKMANN, A.: Myxödem mit cerebellaren Symptomen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **28**. — Des symptômes extrapyramidaux dans le myxoedème. *Acta med. scand* (Stockh.) **71**, 479 (1929). — BARLOW, R. A.: The study of vestibular nerve function in myxoedema. *Amer. J. med. Sci.* **164**, 401 (1922). — BAUER, JUL.: Die Diagnose der Schilddrüseninsuffizienz. *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**, 1425. — Innere Sekretion, ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927. — Stellt die Behandlung mit synthetischem Thyroxin einen Fortschritt dar? *Fortschr. Ther.* **6**, 581 (1930). — BECK: Über die histologischen Veränderungen der Haut bei Myxödem. *Mh. Dermat.* **24** (1897). — BENCE, J. u. K. ENGEL: Über Veränderung des Blutbildes beim Myxoedema. *Wien. klin. Wschr.* **1908 I**, Nr 25. — BERBLINGER: Die Hypophyse bei Hypothyreose nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **33** (1928). — BERGMANN, v.: Der Stoff- und Energieumsatz beim Myxödem und bei Adipositas universalis. *Z. exper. Path. u. Ther.* **5**, 640 (1909). — BERNHARDT u. SCHLESNER: Über den Einfluß gestörter Schilddrüsenfunktion auf den Arbeitsstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **107**, 133 (1928). — BEUMER u. ISEKE: *Berl. klin. Wschr.* **1920 I**, 178. — BING, R.: Über periodische Hypothyreose. *Endokrinol.* **1928**, 321. — BIRCHER, E.: Die Transplantation der Schilddrüse. *Med. Klin.* **1909 I**, 842. — Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. *Erg. Path.* **15**, 82 (1911). — Das Kropfproblem. *Z. klin. Chir.* **89**, 36 (1914). — BIRCHER, H.: Das Myxödem und die kretinische Degeneration. *Slg klin. Vortr.* **1894**. — BLUMGART, GARGILL and GILLIGAN: The circulation in myxedema with a comparison of the velocity of blood flow in myxedema and thyrotoxicosis. *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **59** (1930). — BOCK, K. A.: Über die Bedeutung atypischer Kapillarbilder bei innersekretorischen Störungen. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 102. — BOENHEIM, F.: Wasser- und Mineralstoffwechsel und innere Sekretion. *Slg Abh. aus dem Gebiete der Stoffwechsel- u. Verdgsrkh.* **1927**. — BOLTEN, G. C.: Über Hypothyreoidie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **57** (1917). — *Neur. Zbl.* **1918**, 953. — BOOTHBY, SANDIFORD, SANDIFORD and SLOSSE: The effect of thyroxine on the respiratory and nitrogenous metabolism of normal and myxoedematous patients. *Erg. Physiol.* **24**, 728 (1925). — BOOTHBY, W. M. and L. G. ROWNTREE: *J. of Pharmacol.* **22**, 99 (1924). — BOURNEVILLE: Idiotie myxoedémateux ou myxoedème infantile. *Traité de méd. de BROUARDE et GILBERT*, Tome 9. 1902. — Fin de l'histoire d'un idiot myxoedémateux. *Arch. de Neur.*, II. s. **16** (1903). — BRUNS, P.: Zur Frage der Entkropfungskachexie. *Beitr. klin. Chir.* **3** (1888); **16**, 521 (1896). — BULTSCHENKO u. DRINKMANN: Blutuntersuchungen nach Exstirpation der Schilddrüse. *Allg. med. Ztg* **60** (1897). — BUSCHAN, G.: Über Myxödem und verwandte Zustände. Leipzig u. Wien 1896.

CEELEN: Über Myxödem. *Beitr. path. Anat.* **69** (1921). — CHAMISSE: Die Struma der Zungenwurzel. *Beitr. klin. Chir.* **19**, 281 (1897). — CHANAY, W. C.: Tendon reflexes in myxedema: A valuable aid in diagnosis. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 2013 (1924). — CHARCOT: Myxoedème, cachexie pachydermique ou état crétinoïde. *Gaz. Hôp.* **1881**, No 10. — CURLING: *Med. chir. trans.* **33**, 303. — CURSCHMANN: Klimax und Myxödem. *Z. Neur.* **41**, 155 (1918). — Hypothyroidismus und Konstitution. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **68/69**, 40 (1921). — Thyroidinbehandlung. *Med. Klin.* **1924 I**, Nr 1. — Stoffwechseluntersuchungen in der Diagnostik der Neurosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 I**, 9. — Über Myxödem der Erwachsenen. *Med. Klin.* **1926 I**, 559. — Zur Klinik und Pathophysiologie des Myxödems. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **98**, 1 (1927). — Die Hypothyreosen der Erwachsenen. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3/1, S. 71. Leipzig: Curt Kabitzsch 1928.

DEUSCH, G.: Klimax und Myxödem. *Münch. med. Wschr.* **1919 I**, Nr 22. — Serumkonzentration und Viskosität des Blutes bei Myxödem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **134** (1921). — Blutuntersuchung bei Myxödem. *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, Nr 10. — Zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 80. — DIETERLE: Die Athyreosis und die Skelettveränderungen. *Virchows Arch.* **184** (1906). — Über endemischen Kretinismus. *Jb. Kinderheilk.* **64** (1906). — DINSMORE: Hypothyroidism in children. A review of 57 cases. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 636 (1932). — DÖSEKER, N.: Über einen Fall von atypischem tuberösem Myxödem. *Arch. f. Dermat.* **123** (1916). — DOXIADIS u. POTOTZKY: Die Bedeutung der kardiovaskulären Untersuchungsmethoden (Kapillaroskopie, Elektrokardiographie, Röntgenographie) für die Beurteilung des Mongolismus und des Myxödems beim Kinde. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1326.

EISELBERG, v.: Über vegetative Störungen im Wachstum von Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. *Arch. klin. Chir.* **49** (1895). — Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie, Bd. 38. Stuttgart: Ferdinand Enke 1901. — Zur Frage der dauernden Einheilung verpflanzter Schilddrüse und Nebenschilddrüse. *Arch. klin. Chir.* **106** (1915). — EISLER u. SCHITTENHELM: Über die Wirkung des Thyroxins auf den Blutjodgehalt des

Myxödematösen. Z. exper. Med. **68**, 487 (1929). — ELMER: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 449 (1933). — ENGELHORN: Schilddrüse und weibliche Geschlechtsorgane. Gynäk. Rdsch. **1912**, Nr. 8. — EPPINGER, H.: Das Myxödem. LEWANDOWSKYS Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 4. Berlin: Julius Springer 1913. — Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Schilddrüsenfunktion. Berlin: Julius Springer 1917. — EPPINGER, H., W. FALTA u. RUDINGER: Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Z. klin. Med. **66** (1908); **67** (1909). — ERB, W.: Über Myxödem. Berl. klin. Wschr. **1887** I, 33. — ERDHEIM, J.: Über Schilddrüsenaplasie. Geschwülste des Ductus Thyreoglossus. Über einige menschliche Kiemenderivate. Beitr. path. Anat. **1903**, 35. — ÉTIENNE, G., G. RICHARD et J. ROESCH: Le métabolisme azoté au cours de l'insuffisance thyroïdienne. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 1095 (1925). — EWALD: Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus, 2. Aufl. Leipzig u. Wien: Alfred Hölder 1909.

FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, 2. Aufl. Wien u. Berlin: Julius Springer 1928. — FALTA u. HÖGLER: Studien über den Wasserstoffwechsel bei Myxödem und Basedowscher Krankheit. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 547 (1927). — FALTA, NEWBURGH u. NOBEL: Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. IV. Überfunktion und Konstitution. Z. klin. Med. **72** (1911). — FORSCHBACH, J. u. SEVERIN: Verhalten des K.H.-Stoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **75**, 168 (1914). — FRASER: Med. Times u. Gaz. **1884**. — FREUND, P. u. E. NOBEL: Auswertung des Thyroidins am Meerschweinchen. Klin. Wschr. **1924** II, 1849. — FREY, E.: Über das Verhalten des Blutholesterins bei den Erkrankungen der Schilddrüse. Z. Psychiatr. **89**, 241 (1934). — FROMME, A.: Die Spätrachitis, die spätrachitische Genese sämtlicher Wachstumsdefinitäten und die Kriegsosteomalazie. Erg. Chir. **15** (1922).

GAMPER, E. u. H. SCHARFETTER: Das Myxödem und der endemische Kretinismus. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 10, Teil VI, S. 192. Berlin: Julius Springer 1928. — GANS, O.: Histologie der Hautkrankheiten, Bd. 1, S. 127. Berlin: Julius Springer 1925. — GARDINER-HILL, BRETT and FOREST-SMITH: Carbohydrate tolerance in myxoedema. Anat. J. of Med. **18**, 327 (1925). — GETZOWA, S.: Über die Thyreoidea von Kretinen. Virchows Arch. **180** (1905). — GIGON, A. u. O. MERKELBACH: Myxödem. Neue deutsche Klinik, Bd. 7, S. 657. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931. — GÖTZKY u. WEIHE: Über die Bedeutung der Epiphysenschatten beim Myxödem. Z. Kinderheilk. **1914**. — GRAFE, E.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923. — GROTE, L.: Über atypisches Myxödem. Klin. Wschr. **1930** II, 1408. — GULL, W.: On a cretinoid state supervening in adult life in women. Trans. Clin. Soc. Lond. **1874**, 180. — GUTZMANN: Diskussion zu KRAUS-KOCHER: Pathologie der Schilddrüse. Kongr. inn. Med. 1906. — Über die Störungen der Stimme und Sprache. Erg. inn. Med. **3**, 327 (1909).

HADDEN: The nervous system of myxoedema. Brain **1882**, 188. — HALLIBURTON: Mucin in myxoedema; further analyses. J. of Path. **1892** I, 90. — HAMMAR: 50 Jahre Thymusforschung. Erg. Anat. **19**, 1 (1910). — HAUGARDY u. LANGSTEIN: Stoffwechsel bei infantilem Myxödem. Jb. Kinderheilk. **44**, 604 (1905). — HERTOGHE: De l'hypothyroïdie bénigne chronique ou myxoedème fruste. Nouv. iconogr. Salpêtrière, Juli **1899**. — Hypothyroïdie bénigne chronique. Nouv. iconogr. Salpêtrière **1899**, No 4. — Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums. München: J. F. Lehmann 1900. — HERZ: Verb. Ges. inn. Med. **1908**. — HIGGINS, W. H.: Incipient hypothyroidism. A clinical study. J. amer. med. Assoc. **85**, 1015 (1925). — HILL, R. B.: California State J. Med. **19**, 363 (1921). Zit. nach GRAFE. — HIRSCHL, J.: Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowi. Jb. Psychiatr. **1902**. — HOCHSINGER: Demonstration von mikroskopischen Schilddrüsenpräparaten eines Falles von Säuglings-Myxödem. Verb. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien **1913**. — HOFFMANN, H.: Über zirkumskriptes planes Myxödem. Arch. f. Dermat. **146**, 89 (1923). — HOLBOLL, S. A.: Über die Größe der Blutmenge bei Patienten mit Myxödem. Acta med. scand. (Stockh.) **73**, 538 (1930). — HORSLEY, V.: Die Funktion der Schilddrüse, eine historisch-kritische Studie. Festschrift für VIRCHOW, Bd. 1. Berlin 1891. — HOWITZ: Bidrag til behandling of myxoedem. Forh. red. 14. scand. Naturfork. Kyobenh. **1882**.

JAENSCH, W.: Münch. med. Wschr. **1921** II, 1101. — JANSSEN u. ROBERT: Die Jodfrage beim Kropfproblem. Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 224 (1927). — JOSEFSON, A.: Die Pseudoepiphyse, ein Stigma der endokrinen Hemmung des Skelettwachstums. Fortschr. Röntgenstr. **24** (1916).

KASSOWITZ: Infantiles Myxödem. Mongolismus und Mikromelie. Wien. med. Wschr. **1902**. — KNÖPFELMACHER, W.: Alimentäre Glykosurie und Myxödem. Wien. klin. Wschr. **1904** I, 244. — KOCHER, THEOD.: Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. klin. Chir. **29**, 254 (1883). — Die Pathologie der Schilddrüse. Vortr. 23. Kongr. inn. Med. **1906**. — KÖHLER, A.: Zur Myxödemfrage. Berl. klin. Wschr. **1889** I, 401. — Vollzählige proximale Metakarpalepiphysen. Münch. med. Wschr. **1912** II, Nr. 41. — KÖHLER, R.: Myxödem, auf Syphilis beruhend. Berl. klin. Wschr. **1892** I, 743. — KORNFIELD, W.: Über die geistige Ent-



wicklung hypothyreotischer Kinder bei spezifischer Behandlung. Abh. Kinderheilk. **1926**, 1. KOTTMANN, K.: Kolloidchemische Untersuchungen über Schilddrüsenprobleme nebst einer neuen serologischen Untersuchungsmethodik. Schweiz. med. Wschr. **1920** I, 644. — KOWITZ, H. L.: Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung. Erg. inn. Med. **27**, 307 (1925). — KRAEPELIN: Zur Myxödemfrage. Neur. Z. **1890**, Nr 3. — KRAMER: Weiterer Verlauf der früher vorgestellten Fälle von verlangsamer Muskelkontraktion (Myxödem). Neur. Z. **1917**, 763; **1918**, 95. — KRAUS, F.: Myxödem. v. MERINGS Jahrbuch der inneren Medizin, 1901. — Pathologie der Schilddrüse. Vortr. 23. Kongr. inn. Med. **1906**. — KRAUSS, E.: Untersuchung über den minimalen Eiweißverbrauch des Menschen unter gesunden und krankhaften Bedingungen. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926). — KRAUSS, E., BRUNI u. RETTIG: Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Veränderungen der Schilddrüsenfunktion. Z. klin. Med. **112**, 19 (1929). — KRAUSS, E. u. RETTIG: Arch. klin. Med. **163**, 337 (1929). — KYLIN, E.: Der kolloidosmotische Druck des Blutserums bei Morbus Basedow und Myxödem. Z. exper. Med. **72**, 659 (1930).

LANGHANS: Über Veränderungen in den peripheren Nerven bei Kachexia thyreopriva des Menschen und Affen. Virchows Arch. **128**, 318 (1892). — LAZAR, E. u. E. NOBEL: Beitrag zur Prognose des kindlichen Myxödems. Z. Kinderheilk. **38** (1924). — LEICHTENSTERN: Myxödem und Entfettungskuren mit Schilddrüsenensaft. Dtsch. med. Wschr. **1894** II, 932. — LENK u. LIEBESNY: Über den Jodgehalt der Schilddrüsenpräparate. Wien. klin. Wschr. **1926** I, 782. — LÉOPOLD-LÉVI et H. de ROTHSCHILD: Nouvelles études sur la physio-pathologie du corps thyroïde et des autres glandes endocrines. Deuxième Série. Paris 1911. — La petite insuffisance thyroïdienne et son traitement. Paris 1915. — LEY, A.: Migraine et hypothyroïdie. J. de Neur. **31**, 494 (1931). — LICHTWITZ, L. u. L. CONITZER: Beitrag zum Einfluß des Schilddrüsenhormons auf den Eiweißstoffwechsel. Z. exper. Med. **56**, 527 (1927). — LIEBESNY, P.: Med. Klin. **1922** I, 628. — Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. Biochem. Z. **144**, 308 (1924). — LUEG, W.: Die Polarisationskapazität der Haut und der Gewebe als Fehlerquelle bei der Auswirkung klinischer Elektrokardiogramme. Klin. Wschr. **1930** I, 606. — LUEG, W. u. GRASSHEIM: Welche Folgerungen lassen sich für die Schilddrüsenfunktion durch vergleichende Untersuchungen von Grundumsatz und Polarisationskapazität der menschlichen Haut ziehen? Z. klin. Med. **110**, 531 (1929). — LUNDBERG: Deux cas de myxoedème s'accompagnant de symptômes localisables dans le système nerveux central. Acta med. scand. (Stockh.) **61**, 240 (1924). — Cinq cas de myxoedème s'accompagnant de symptômes localisables dans le système nerveux central. Acta med. scand. (Stockh.) **16**, Suppl., 182 (1926).

MACILLWAINE: Myxedema in mother and child. Brit. med. J. **1902**, 1261. — MAGNUS-LEVY, A.: Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Z. klin. Med. **33**, 269 (1897). — Über Myxödem. Z. klin. Med. **52**, 201 (1904). — Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger Drüsen ohne Ausführungsgang. C. v. NOORDENS Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 2, S. 311. Berlin 1907. — MARCHAND: Sporadischer Kretinismus mit Myxödem mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. **1906** II, Vereinsber., 1222. — MARESCH: Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11jährigen Mädchen. Z. Heilk. **19** (1898). — MATZDORFF, P.: Beiträge zur Kenntnis des Myxödems. Klin. Wschr. **1924** II, 2250. — MEISSNER: Myxödem mit pluriglandulärer Insuffizienz. Münch. med. Wschr. **1918** I, Nr 16. — MERKE, F.: Periarterielle Sympathicusausscheidung an den oberen Schilddrüsengefäßen bei Myxödem. Schweiz. med. Wschr. **1927** I, 829. — MOEHLIG, R. C.: Vertigo and deafness associated with hypothyroidism. Endocrinology **11**, 229 (1927). — MOSLER: Über Myxödem. Virchows Arch. **114**, 442 (1888). — Berl. klin. Wschr. **1881**, 461; **1889**, H. 14. — Dtsch. med. Wschr. **1888** I, Nr 21. — MURRAY: Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Brit. med. J. **1891**, 796. — Diseases of the thyroid gland. London 1900. — MUSSIO-FOURNIER and HELGUERA: Optic nerve and myxedema. Endocrinology **18**, 527 (1934).

NÄGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — NEUSCHLOSS, S. M.: Über die Beziehungen der spezifischen Viskosität des Blutserums zur Höhe des Grundumsatzes bei Funktionsstörungen der Schilddrüse. Klin. Wschr. **1924** II, 1013. — NOBEL, E.: Über kindliches Myxödem. Wien. klin. Wschr. **1924** I, Nr 14. — Über die Dosierung des Thyreoidins bei Kindern. Wien. klin. Wschr. **1924** I, Nr 26. — Schilddrüsenkrankungen im Kindesalter. Wien. med. Wschr. **1924** II, Nr 49 u. 50. — Über die Dosierung von Schilddrüsenpräparaten bei myxödematösen Kindern. Klin. Wschr. **1925** I, 855. — NOBEL, E. u. W. KORNFELD: Beitrag zur Thyroxinbehandlung des kindlichen Myxödems. Z. Kinderheilk. **48**, 216 (1929). — NOBEL, E. u. A. ROSENBLÜTH: Myxödemstudien. III. Mitt. Z. Kinderheilk. **38**, 599 (1924). — NOBEL, E., ROSENBLÜTH u. SAMETH: Das Elektrokardiogramm des kindlichen Myxödems. Z. exper. Med. **43** (1924). — NOORDEN, C. v.: Über verschiedene Formen der Fettsucht. Med. Klin. **1910** I, Nr 1.

OPPENHEIM: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 2. Aufl. Berlin: S. Karger 1924. — ORD: On myxoedema. Med.-chir. trans. **59** (1878). — OSWALD, A.: Schilddrüse und Nerven-

system. Klin. Wschr. 1925 II, 1053. — Die Beziehungen der Dermatosen zur inneren Sekretion. Klin. Wschr. 1930 I, 145, 196.

PEISER, J.: Z. Biol. 48, 482 (1906). — PEL, P. R.: Myxödem. Slg klin. Vortr. 1895, Nr 123. — PEUCKER: Über einen neuen Fall von kongenitalem Defekt der Schilddrüse. Z. Heilk. 20 (1899). — PICK, E. P. u. PINELES: Biochem. Z. 12, 473 (1908). — PILCZ: Zur Frage des myxödematösen Irreseins. Jb. Psychiatr. 1901, 27. — Psychosen bei innerer Erkrankung. Wien. med. Wschr. 1924 I, Nr 9. — PINELES, J.: Über Thyreoaplasie und infantiles Myxödem. Wien. klin. Wschr. 1902 II, Nr 43. — PLAUT, R.: Gaswechseluntersuchung bei Fettsucht und Hypophysenerkrankungen. Dtsch. Z. klin. Med. 139, 285 (1922). — PONTICK, E.: Myxödem und Hypophysis. Z. klin. Med. 1899, 38.

QUERVAIN, DE: Über Athyreose im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 1900 II, Nr 49 u. 50. — Die akute nichteitrigre Thyreoditis. Jena 1904. — Le goître, Atar et Malonie. Genf u. Paris 1924. — Die pathologische Physiologie der endemischen Thyreopathie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 39 (1926).

RAVEN, H. M.: The life-history of a case of myxoedema. Brit. med. J. 1924, 622. — REDONNET, TH. R.: C. r. Soc. Biol. Paris 91, 816 (1924). — Report of a committee of the clin. soc. of London to investigate the subject of myxedema. London 1888. — REVERDIN: Note sur vingt deux opérations du goître. Genf Rev. méd. Suisse 1883, No 4/6. — RÖSSE: Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. Virchows Arch. 216 (1914). — Wachstum und Altern. Erg. Path. II 20 (1923). — ROSENHAUPT: Beitrag zur Klinik der Tumoren. Berl. klin. Wschr. 1903.

SÄNGER, A.: Forme fruste des Myxödems. Med. Klin. 1911 II, 1885. — Hypothyreoidismus. Dermat. Wschr. 1913 I, 357. — SARBACH: Das Verhalten der Schilddrüse bei Infektionen und Intoxikationen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 15 (1905). — SCHIFF, N.: Bericht über eine Versuchsreihe betr. die Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exper. Path. 18 (1884). — SCHILDER, P.: Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. 205 (1911). — SCHITTENHELM, A. u. EISLER: Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins auf den Eiweiß-, Wasser- und Mineralstoffwechsel. Z. exper. Med. 61, 239 (1928). — Über die Resorption und Ausscheidung des Thyroxins beim Schilddrüsengesunden, beim Schilddrüseninsuffizienten und beim hyperthyreotischen Menschen. Z. exper. Med. 80, 580 (1932). — Therapeutische Versuche mit thyreotropem Hormon. Klin. Wschr. 1932 II, 1783. — SCHÖNBERGER: Blutbefunde beim kindlichen Myxödem. Z. Kinderheilk. 38 (1924). — SCHOLZ, W.: Myxödem. KRAUS u. BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1. 1919. — SCHULTZ: Über einen Fall von Athyreosis congenita (Myxödem) mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Muskelveränderungen. Virchows Arch. 232 (1921). — SCHULTZ, W. H.: Tödliche Menorrhagie in einem Fall von Thyreoaplasie mit Hauptzellenadenom der Hypophyse. Virchows Arch. 216, 443 (1914). — SCHWENKENBECHER: Über die Ausscheidung des Wassers durch die Haut. Dtsch. Arch. klin. Med. 79, 29 (1924). — SELDOWITSCH, J.: Ein Fall von Struma accessoria baseoslinguae. Entstehung eines Myxödems nach Entfernung derselben. Zbl. Chir. 1897, Nr 17, 499. — SERGENT: Rev. franç. Endocrin. 1925, 154. — SIEBENMANN: Über die Funktion und die mikroskopische Anatomie des Gehörorgans bei totaler Aplasie der Schilddrüse. Arch. Ohrenheilk. 70 (1900). — SIEGERT, F.: Zur Pathologie der infantilen Myxidiotie und des sporadischen Kretinismus oder infantilen Myxödems der Autoren. Jb. Kinderheilk. 53 (1901). — Myxödem im Kindesalter. Erg. inn. Med. 6, 601 (1910). — Die Athyreose im Kindesalter. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3. 1928. — SLAUKE, A.: Beiträge zur Kenntnis der Muskelveränderungen bei Myxödem und Myotonia atrophica. Z. Neur. 67, 276 (1921). — SMITH: Zit. nach TREDELENBURG-KRAYER, Die Hormone. — SÖDERBERGH: Rückblick. Hygiea (Stockh.) 85, H. 14. — SPOLVERINI: De l'influence nocive sur la nourrisson des conditions pathol. de la glande thy. chez la mère ou la nourrice. Rev. d'Hyg. 1910, 81. — STÄHELIN, HAGENBACH u. NAGER: Gaswechselversuche an einem strumektomierten Kranken. Z. klin. Med. 49, 63 (1924). — STERN: Zur Diagnose der Hypothyreose. Berl. klin. Wschr. 1914 I, Nr 9. — STERNBERG: Über echten Zwergwuchs. Beitr. path. Anat. 67 (1920). — STETTNER: Der Einfluß von Krankheiten und Pflegeschäden auf die Ossifikation. Münch. med. Wschr. 1920 II, Nr 51. — STEYER, A.: Über den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedow. Z. exper. Path. u. Ther. 4, 720 (1907). — STURGIS, C. C.: Med. Clin. N. Amer. 5, 1251 (1922).

TAKAHASI, Y.: Der Einfluß der Schilddrüse und der Epithelkörperchen auf den Kreatinin- und Kreatinstoffwechsel. Okagawa-Igahai-Zasshi (jap.) 1926, 1171. Zit. nach Kongreß-zbl. inn. Med. 45. — TANDLER, J. u. S. GROSS: Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Wschr. 1907 II, 1596. — Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin: Julius Springer 1913. — TATERKA, N. u. C. H. GOLDMANN: Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten als Diagnostikum und therapeutischer Maßstab bei Schilddrüsenerkrankungen. Klin. Wschr. 1930 I, 303. — THIBIERGE: De la cachexie pachydermique ou myxoedème. Gaz. Hôp. 14 (1891). — THOMAS, E.: Zur Ein-

teilung der Myxödemformen. Dtsch. med. Wschr. **1912 I**, Nr 10. — Drüsen mit innerer Sekretion. Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters von BRÜNING u. SCHWALBE. Wiesbaden 1913. — THOMPSON, W. O. und P. K. THOMPSON: Temporary and permanent myxedema following treated and untreated thyrotoxicosis. J. clin. Invest. **6**, 347 (1928). — THOMPSON, W. O., P. K. THOMPSON, E. SILVENS and M. E. DAILEY: The cerebrospinal fluid in myxedema. Arch. int. Med. **44**, 368 (1929). — TIEMANN, P.: Die kataphorischen Wirkungen des galvanischen Stromes in der Medizin. Inaug.-Diss. Berlin 1898. — TREDELENBURG-KRAYER: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1934.

UNNA, P. G.: Demonstration von Schnitten von zwei verschiedenen Myxödemfällen. Münch. med. Wschr. **1896 I**, 602.

VEIL, W. H. u. A. STURM: Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925).

WÄLCHI: Hypo- und Athyreosis und Blutbild. Inaug.-Diss. Zürich 1922. — Fol. haemat. (Lpz.) **127** (1922). — WAGNER-JAUREGG, J. v.: Myxödem und Kretinismus. Handbuch der Psychiatrie von ASCHAFFENBURG, S. 1. 1912. — Zur Therapie und Prophylaxe des Kropfes. Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 139. — WATSON: Influence of a meal diet on the thyroid and parathyroids. J. of Physiol. **32** (1905). — WEGELIN, C.: Über die Ossifikationsstörungen beim endemischen Kretinismus und Kropf. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1916**, Nr 20. — Zur Kenntnis der Kachexia thyropriva. Virchows Arch. **254** (1925). — Schilddrüse. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von HENKE und LUBARSCH, Bd. 8. 1926. — WEISS, R. u. E. ADLER: Das Verhalten der Standardumsatzsteigerung nach Zuckerzufuhr bei endokrinen Störungen. Klin. Wschr. **1922 II**, 1592. — WEITZ, W.: Über eigentümliche Muskelercheinungen bei Myxödem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **120**, 297 (1931). — WIELAND: Über hypothyreotische Konstitution und über frühzeitig erworbene Athyreose. Z. Kinderheilk. **4** (1912). — Die Hypothyreosen im Kindesalter. HIRSCH' Handbuch der Inneren Sekretion, Bd. 3. 1928. — Pathologie der Schilddrüse. PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1, S. 978. Berlin: F. C. W. Vogel 1931. — WILDER, R. M.: Hyperthyroidism, myxedema and diabetes. Arch. int. Med. **38**, 736 (1926). — WILLINS, F. u. S. HAINES: The station of the heart in myxedema. Amer. Heart J. **1**, 67 (1925). — WINKLER, W.: Über Hypothyreoidismus bei metastatischem Ca. der Schilddrüse. Z. klin. Med. **120**, 400 (1923). — WISLICKI, L.: Der Einfluß der Schilddrüse auf die zirkulierende Blutmenge und die Blutdepots des Organismus. Klin. Wschr. **1929 II**, 1568. — WOLLENBERG, H. W.: Zur Frage der Sexualität bei sporadischem Kretinismus. Med. Klin. **1922 I**, 144.

ZONDEK, H.: Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1926.



# Der endemische Kretinismus.

Von M. NOTHMANN-Leipzig.

Mit 1 Abbildung.

**Historisches.** Die ersten Berichte über den endemischen Kretinismus reichen bis in das 16. Jahrhundert zurück. PARACELsus kannte bereits den Zusammenhang zwischen endemischem Kropf und Blödsinn. Das eingehende Studium der Erkrankung begann in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts und fand seinen Niederschlag in den Darlegungen von HORACE DE SAUSSURE über den Kretinismus in den Alpen und von RAMOND DES CARBONNIÈRES über sein Vorkommen in den Pyrenäen. Später wurden die Untersuchungen über das Leiden auf Veranlassung der Regierungen von besonders stark betroffenen Ländern gefördert: Sardinien, Piemont, Frankreich, Italien, die Schweiz setzten Kommissionen zum Studium der Krankheit ein. In neuester Zeit haben sich vor allem SCHOLZ, DE QUERVAIN, WEGELIN, ASCHOFF und WAGNER-JAUREGG um die Aufklärung des Wesens der Erkrankung und um ihre Behandlung verdient gemacht.

**Begriffsbestimmung.** Der echte Kretinismus ist eine regionär gebundene Erkrankung, welche durch eigentümliche Wachstumsstörungen, Kropf, Idiotie und Taubstummheit gekennzeichnet ist. Neben einer Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion haben mannigfache Konstitutionsdefekte Anteil an der Ausbildung der Krankheitserscheinungen. Die gleiche Schädlichkeit, die zur Entwicklung des Kropfes Veranlassung gibt, kann, wenn sie über Generationen wirkt, Keimschädigungen mit sich bringen und zu schweren degenerativen Erscheinungen führen, als deren Ausdruck die Idiotie, die Taubstummheit usw. erscheint.

**Symptomatologie.** Während Kranke mit jugendlichem Myxödem rein äußerlich unter einander eine außerordentliche Ähnlichkeit aufweisen, auch wenn sie aus verschiedenen Ländern stammen, zeigen die echten Kretins eine viel größere Mannigfaltigkeit des Aussehens sogar bei Gliedern der gleichen Familie. (DIETERLE). Das auffälligste körperliche Merkmal des endemischen Kretinismus ist das starke Zurückbleiben des Längenwachstums. Eine Größe von 150 cm wird selten überschritten. Meistens erreichen die Kretins nur eine Länge von 100 cm. Nach WYDLER besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Längenwachstum und der Ausbildung des Kropfes, und zwar zeigen alle kropflosen Kretins Zwergwuchs, während die Hälfte aller kropfigen Kretins die Größe von 150 cm überschreiten. Die Proportionen, in denen die Verkürzungen des Wachstums erfolgen, sind noch nicht ganz geklärt. DIETERLE zählt den Kretinismus zu dem proportionierten Zwergwuchs. Durch Messungen an Skeleten wies FINKBEINER nach, daß bei den Kretins eine besonders starke Verkürzung der Unterschenkel besteht. SCHOLZ fand eine verhältnismäßig große Rumpflänge, hingegen eine Verkürzung der Entfernung vom Brustbeinfortsatz zum Nabel. Die Ober- und Unterschenkel bleiben hinter der Norm zurück. Die Oberarme sind kurz, die Unterarme lang. GAMPER stellte eine allgemeine, die einzelnen Proportionen aber nicht gleichmäßig betreffende Wachstums-

hemmung fest. Vor allem besteht aber auch ein Mißverhältnis zwischen Längen- und Breitenwachstum, und zwar ist das Längenwachstum viel stärker beeinträchtigt. Der Kretin entspricht nach GAMPER in seinen Proportionen keiner Stufe des normalen Entfaltungsganges der menschlichen Körpergliederung.

Röntgenologisch sind ähnliche Veränderungen wie beim jugendlichen Myxödem nachzuweisen. Die Hemmung des Wachstums entspricht röntgenologisch einer Hemmung der Ossifikation und einem abnorm langen Erhaltenbleiben der Epiphysenfugen bis in das 3. Lebensjahrzehnt (v. WYSS). Jedoch erreicht die Hemmung des Ossifikationsprozesses niemals die Schwere der Hemmung bei der Athyreose. Nach dem 25. Lebensjahr werden beim Kretinismus die Epiphysenfugen nur noch sehr selten offen gefunden (v. WYSS). Damit kommt auch das Wachstum zum Abschluß. Der Grad der Wachstumsstörung betrifft die einzelnen Knochen nicht gleichmäßig und führt zu einem unproportionierten Skelet (BREUS und KOLISKO, E. BIRCHER). Besonders die Knochenkernbildung der oberen Extremitäten erleidet oft eine stärkere Verzögerung (WYDLER). WEGELIN fand, daß die Wachstumsstörungen sich auf einige Skeletanteile, z. B. auf die Schädelbasis beschränken können.

Der eigenartige Charakter des Gesichtes beruht auf Besonderheiten des Schädels in Verbindung mit bestimmten Weichteilveränderungen. Der Gehirnschädel hat eine geringe Länge und eine sehr geringe Höhe, während die Breite und der Umfang etwa dem normalen Schädel entspricht (SCHOLZ). Die Kretinen gehören fast ausschließlich zu den Brachycephalen (WAGNER). Das Gesicht ist im Verhältnis zum Schädel klein, niedrig und breit. Es besteht ausgesprochene Prognathie (SCHOLZ). Die Jochbeine springen stark hervor, der Unterkiefer ist massig. Besonders charakteristisch ist die Nasenbildung. Die Nasenwurzel ist breit und tief eingezogen (Sattelnase). Oft tritt sie tief hinter die Ebene der Stirn bis in die Ebene der Lidspalten zurück. Der Clivus ist sehr kurz und steil, der Türkensattel häufig erweitert.

Die Weichteile des Gesichtes zeichnen sich durch eine polsterartige Verdickung der Lider, eine Schwellung der Wangengegend, Wulstigkeit der Lippen, eine tiefe Furchung der Stirnhaut, eine Stumpfnase mit breiter Wurzel, breitem Rücken und weiten nach oben sehenden Nasenlöchern aus. Die Nase ist kurz, die Nasenflügel sind breit und dick (Platyrrhinie). Die Stirn ist niedrig, breit und flach, die Haargrenze tief. Die Augen liegen weit auseinander, die Lidspalten sind eng, manchmal auch schief geschlitzt. Die Verbreiterung des Augenabstandes und die Abflachung der Nasenwurzel sind durch die Verbreiterung des interorbitalen Septums zu erklären (SCHOLZ). Die Ohren sind oft abstehend und zeigen die verschiedenartigsten Degenerationszeichen.

Die Zunge ist unförmig, belegt. Stinkender zäher Speichel fließt häufig aus den herabhängenden Mundwinkeln. Kieferanomalien und verlangsamte Zahnung geben Veranlassung zu zahlreichen Zahnverlagerungen. Schmelzdefekte sind häufig. Die Zahnformen sind wenig differenziert, Eckzähne von Schneidezähnen kaum zu unterscheiden. Die Zähne sind geriffelt, mißfarben



Abb. 1. Endemischer Kretin aus Steiermark. (Aus J. BAUER: Innere Sekretion. Berlin: Julius Springer 1927.)

und dick mit Zahnstein belegt (SCHOLZ und KRANZ). In 40% seiner Beobachtungen fand SCHOLZ Zahncaries. Nach Schilddrüsenexstirpation traten die geschilderten Zahnanomalien im Tierversuch nicht auf, was übrigens durchaus verständlich ist, wenn man Hypothyreose und endemischen Kretinismus nicht gleichsetzt (FALTA).

Die Hautfarbe ist blaß und schmutzig gelb. Die Haut selbst erscheint verdickt. Sie fühlt sich prall-elastisch an und zeigt bei Druck keine Dellenbildung. Das Unterhautzellgewebe ist fettarm (SCHOLZ). Nach Auffassung von MAGNUS-LEVY und WAGNER-JAUREGG stimmen die Hautveränderungen beim endemischen Kretinismus mit denen beim Myxödem überein und sind durch wulstartige Auftreibungen in den Supraclaviculargruben und polsterartige Schwellungen der Weichteile des Gesichtes, der oberen Extremitäten und der Oberschenkel gekennzeichnet. Nach SCHOLZ gleicht die Haut des Kretins der des alten Myxödematösen, bei welchem nach lange Zeit bestehender Erkrankung das Subkutangewebe geschwunden ist. E. BIRCHER fand in 60% seiner Beobachtungen keine Hautveränderungen.

Die Haut ist weiterhin welk, trocken und schilfernd. Sie läßt sich von der Unterlage leicht abheben und in dicken Falten zusammen schieben, besonders am behaarten Kopf (Cutis laxa). Die Gesichtsfalten treten stark hervor, die Stirn zeigt zahlreiche Querfalten. Dadurch erhält das Gesicht auch jugendlicher Kretins ein greisenhaftes Aussehen.

Die Schweißsekretion ist gering, doch gibt es auch Kretins mit ergiebiger Schweißsekretion. Die Leitungsfähigkeit der Haut für den elektrischen Strom ist nach BAYON herabgesetzt.

Das Kopfhaar ist trocken, kurz, borstig. Die Augenbrauen und Wimpern sind wenig entwickelt. Der Bartwuchs ist spärlich, ebenso die Achsel- und Schambehaarung. Die Farbe der Haare ist meistens dunkel, blonde Kretins sind selten. Die Nägel sind dick und brüchig.

Sehr viele Kretins haben einen Kropf. Von 200 Kretins, die WAGNER-JAUREGG untersuchte, hatte bei der Inspektion nicht ein einziger eine normale Schilddrüse. SCHOLZ fand einen Kropf nur in etwa 55% seiner Fälle. So stark differieren die Angaben über die Häufigkeit der Schilddrüsenvergrößerung beim endemischen Kretinismus. Die Gründe hierfür bedürfen noch der Klärung. Sicherlich bestehen in den einzelnen Endemiegebieten große Unterschiede im Grade der Schilddrüsenvergrößerung. WEYGANDT berichtet von der Seltenheit der Kröpfe und der Häufigkeit der Schwerhörigkeit bei den Kretinen in der Steiermark und über das umgekehrte Verhalten bei den Kretinen in der Schweiz. Weiterhin ist die Diagnose eines Kropfes nicht immer nach einheitlichen Gesichtspunkten erfolgt. Eine Drüse, die dem einen Beobachter noch durchaus normal erscheint, wird von dem anderen schon als vergrößert angesehen. Schließlich wird auch die klinische Diagnose des Kropfes immer weniger genau sein können als die pathologisch-anatomische. Beim Erwachsenen ist der Kropf häufiger als beim jugendlichen Kretin.

Eine gewisse Zahl von Kretinen besitzt eine normalpalpable Schilddrüse, bei anderen Kretinen ist sie überhaupt nicht zu fühlen. Für die Diagnose einer fehlenden oder verkleinerten Schilddrüse darf der Tastbefund allein nicht maßgebend sein. Einen einheitlichen klinischen Schilddrüsenbefund gibt es demnach bei dem endemischen Kretinismus nicht. Vom exorbitant großen Kropf, der weit auf die Brust herunterhängt, bis zum fast vollständigen Fehlen des Organes werden alle Übergänge gefunden. Hingegen wird in den meisten Fällen übereinstimmend eine kropfige Entartung mit Atrophie des Drüsengewebes angetroffen.



An den inneren Organen fehlen charakteristische Veränderungen. Während beim Kropf zahlreiche Fälle von Herzstörungen vorkommen, das mechanische Kropfherz von ROSE, das pneumonische Kropfherz von KOCHER, das toxische Kropfherz von KRAUS, MINNICH und BIRCHER, haben die endemischen Kretins zwar meistens schlechte Herzen, eine Hypertrophie entwickelt sich jedoch nicht, offenbar weil die kretinogene Noxe nur ganz allmählich einwirkt und die Kranken nur geringe Lebensäußerungen zeigen (SCHOLZ). Auch das typische Myxödemherz findet sich beim endemischen Kretinismus nicht.

Capillarmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß in Kropfgegenden die Hauteapillaren nicht nur von Kretinen, sondern auch von Schwachsinnigen ohne Kropf Minderwertigkeiten aufweisen, die offenbar in Entwicklungshemmungen begründet sind (JAENSCH und WITTNEBEN, EGGENBERGER). Die neocapilläre Schicht fehlt, und es bilden sich Pseudoneocapillaren der Archischichten. Besonders beim Kretin trifft man ganz tief stehende Pseudoneocapillaren des Grundnetzes. Späterhin kann bei erwachsenen Kretinen eine gewisse Differenzierung eintreten, eine normale Endstufe der Capillarentwicklung wird jedoch nicht erreicht (EGGENBERGER). In kropffreien Gebieten ist bei den Schwachsinnigen keine Hemmung der Capillarentwicklung festzustellen. Während nun die Schwachsinnigen mit den abnormen Befunden der Capillaren in ihrem Körperwachstum und ihrer geistigen Entwicklung auf Schilddrüsensubstanz günstig reagieren, fehlt diese Wirkung bei Schwachsinnigen ohne Hemmung der Capillarentwicklung.

Die Untersuchung des Blutes zeigt in der Mehrzahl der Fälle eine gleichmäßige Verminderung des Hämoglobingehaltes und der Zahl der roten Blutkörperchen. Die Blutgerinnungszeit ist verkürzt. Der Jodgehalt des Blutes ist niedrig (DE QUERVAIN, BAUER, FELLEBERG, SMITH, KOTTMANN, FONIO).

Eine biologische Reaktion des Kretinenblutes hat BRANOVACKY angegeben: Die Injektion von Serum eines Zwergkretinen mit atrophischer Schilddrüse vermindert das Sauerstoffbedürfnis weißer Ratten. Spritzt man weißen Ratten äquivalente Mengen von Kretinenserum und Basedowserum, welches den Sauerstoffbedarf steigert, so bleibt das Sauerstoffbedürfnis unverändert.

Der Stoffwechsel bei endemischem Kretinismus ist zuerst von SCHOLZ eingehend untersucht worden. SCHOLZ bezeichnet ihn als träge. Die Diurese ist vermindert, ebenso der Eiweiß- und der Salzumsatz. Harnstoff, Purinbasen, Ammoniak und Schwefelsäure werden in normalen Mengen ausgeschieden. Die Ausscheidung von Kochsalz, Harnsäure, Kreatin und Kreatinin dagegen ist herabgesetzt. Es besteht eine Tendenz zur Retention von Phosphorsäure. Die Ähnlichkeit mit dem Stoffwechsel der Myxödemkranken ist deutlich. Hingegen ist die Wirkung von Schilddrüsenzufuhr anders als bei den Myxödematösen. Zwar wird die Diurese ebenfalls gesteigert, und das Körpergewicht sinkt, aber ohne eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoff. Daraus folgt, daß hauptsächlich stickstofffreie Substanz eingeschmolzen wird. Die Harnstoffausscheidung wird nur wenig beeinflusst, die Harnsäureausscheidung steigt nach Schilddrüsenfütterung an, Purinbasen werden in vermehrten Mengen ausgeschieden, die Ammoniakwerte im Harn fallen. Der Eiweißumsatz ist beim endemischen Kretinismus nicht so leicht anzufachen wie beim Myxödem. Der Kalkstoffwechsel wird durch Schilddrüsenfütterung ebenso beeinflusst wie beim gesunden Menschen, denn die Kalkausscheidung im Harn nimmt ab und steigt in den Faeces an. Das Chlor soll während der Darreichung von Schilddrüsen-substanz im Körper zurückgehalten werden, würde sich also entgegengesetzt verhalten wie beim Gesunden sowie beim Basedow- und Myxödemkranken.

Der Grundumsatz ist nach DE QUERVAIN und PEDOTTI bei Kretinen ohne Kropf herabgesetzt, bei Kretinen mit Kropf normal, manchmal sogar erhöht.

H. SCHWARZ fand bei endemischem Kretinismus keine Verlangsamung des Stoffwechsels.

Die Entwicklung der Genitalorgane bleibt bei beiden Geschlechtern stark zurück. Die Schambehaarung kann gänzlich fehlen. Der Penis ist meistens sehr klein, das Scrotum ist schlaff, die Testikel sind winzig und mangelhaft deszendiert. Auch die Labien und der Uterus sind meistens hypoplastisch, doch finden sich auch gelegentlich gut entwickelte äußere Genitalien. Die Eierstöcke sind kaum tastbar und oft kleincystisch degeneriert. Die Menses fehlen gänzlich, oder sie sind spärlich und unregelmäßig. Die Mammæ sind klein und drüsenarm. Die sekundären Merkmale sind bei beiden Geschlechtern nur sehr mangelhaft ausgebildet. Der Geschlechtstrieb ist schwach oder fehlt gänzlich. In leichteren Fällen kann jedoch auch Gravidität eintreten, die mit einer normal verlaufenden Geburt beendet wird.

An der Hypophyse kommen nach SCHÖNEMANN strumöse Veränderungen des glandulären Anteils des Organes vor.

Die Prüfung des Nervensystems stößt in zahlreichen Fällen wegen des hochgradigen Schwachsinnns der Kranken auf außerordentliche Schwierigkeiten. Die Sensibilität ist herabgesetzt, die Schmerzempfindlichkeit ist oft völlig aufgehoben. Diese Erscheinungen sind nach GAMPER und SCHARFETTER als Ausdruck des allgemeinen zentralnervösen Torpors aufzufassen. Die Patellarsehnenreflexe sind nach SCHOLZ und DE QUERVAIN in etwa 5% der Fälle gesteigert, und zwar häufiger bei fortgeschrittenem Kretinismus. GAMPER und SCHARFETTER rechnen mit der Möglichkeit einer mangelhaften Beherrschung der subcorticalen Apparate durch den in seiner Auswirkung gehemmten Cortex. DE QUERVAIN hält die Steigerung der Reflexe für ein akzessorisches Symptom, das durch sekundäre Hirnveränderungen hervorgerufen wird.

Die Motorik des Kretinen ist als Ganzes betrachtet gegenüber dem Normalen in seiner freien Ausgestaltung gestört (GAMPER). Die Körperhaltung ist außerordentlich charakteristisch: Der plumpe Schädel ist nach vorn oder nach der Seite gesunken, die Arme hängen am Körper schlaff herab, der Bauch wird vorgestreckt, das Becken nach hinten, die Beine sind im Kniegelenk leicht gebeugt. Der Gang ist schwerfällig, plump, watschelnd. Die Füße werden kaum gehoben. Die Bewegung besteht mehr in einem Vorwärtsschieben als im Gehen. Dabei wackeln Kopf und Rumpf im Tempo des Schrittes mit. Auch die willkürlichen Bewegungen der Extremitäten sind plump, tapsig. Freiere Bewegungen können nicht ausgeführt werden. Nach SCHOLZ liegt die Ursache für die motorischen Störungen in der geringen Beweglichkeit des Hüftgelenkes durch eine Abplattung des Femurkopfes. GAMPER glaubt an eine mangelhafte zentralnervöse Koordination und Differenzierung der Motorik.

In den schwersten Fällen fehlt die Fähigkeit zum Stehen und Gehen vollständig. Nur durch mühseliges Kriechen können sich diese Menschen vorwärtsbewegen. Meistens liegen sie regungslos auf ihrem Lager.

SCHOLZ beschreibt das Vorkommen von Automatismen, choreatischen und athetotischen Bewegungsstörungen und epileptischen Krämpfen. Nach GAMPER und WAGNER-JAUREGG gehören jedoch motorische Herdsymptome und Systemerkrankungen nicht zum Bilde des endemischen Kretinismus. Ebenso lehnt GAMPER den Begriff der endemischen Dystrophie ab, den KUTSCHERA für verschiedene degenerative Erkrankungen des Nervensystems mit Reiz- und Lähmungserscheinungen geprägt und in einen Zusammenhang mit der kretinischen Degeneration gebracht hat.

Eine Kombination von endemischem Kretinismus und dem Symptomenkomplex einer cerebralen Diplegie und Tetanie kommt im Himalayagebiet vor. MACCARRISON hat dieses Bild als nervösen Kretinismus beschrieben.

Bei einem Drittel kretinischer Kinder fand er Zeichen der Tetanie und einer spastischen cerebralen Diplegie im Sinne der LITTLEschen Krankheit. In einem zur Autopsie gekommenen Falle stellte er das völlige Fehlen der Epithelkörperchen fest. Über ähnliche Bilder berichtet CRUIKSHANK aus England.

Eine wesentliche Rolle im klinischen Bilde des endemischen Kretinismus spielen die Störungen der Sinnesorgane. Charakteristisch ist die Taubstummheit, die überall, wo der endemische Kretinismus vorkommt, häufig ist. Der Grad der Störungen des Hörvermögens ist sehr verschieden. Von leichter Schwerhörigkeit bis zur vollständigen Taubheit sind alle Abstufungen zu finden. SCHOLZ zählt unter seinem Kretinenmaterial 29% Taubstumme und 32% Schwerhörige. ALEXANDER fand 20—30% hochgradig Schwerhörige, 5% Taube und nur etwa 25% Normale. Kretine mit intaktem Hörvermögen kommen vor, sind jedoch selten. Nicht alle Taubstumme in einem Endemiegebiet verdanken allerdings ihr Leiden der kretinogenen Noxe. Auch im Endemiegebiet gibt es natürlich Taubstumme, die ihr Gehör nach einer Otitis oder Meningitis oder als Folge von Bildungsfehlern des Gehirns verloren haben. Immerhin ist nach H. BIRCHER in der Schweiz bei 80% sämtlicher Taubstummer die Taubstummheit Symptom des Kretinismus. Bei den larvierten Formen des Kretinismus nach EISELSBERG ist die Taubstummheit sogar das einzige oder wenigstens das hervorstechendste Symptom. Der Grad der Hörstörung geht nicht parallel mit der Schwere der kretinischen Degeneration. Auch Hör- und Sprachstörungen zeigen keine Übereinstimmungen in ihrem Intensitätsgrade.

Als Ursache der Hörstörungen wurden früher myxödematöse Schwellungen der Paukenhöhlenschleimhaut (WAGNER-JAUREGG) oder zentrale Veränderungen im Gehirn (KOCHER, BIRCHER, EWALD u. a.) angenommen. Heute werden von den meisten Autoren auf Grund der Untersuchungen von SIEBENMANN und NAGER Veränderungen des Mittelohrs als sichere Ursache der Hörstörung angesehen (GAMPER, EGGENBERGER, VOGT, NAGER). Vielleicht spielen außerdem noch Degenerationen bzw. Entwicklungshemmungen in den corticalen Zentren eine Rolle (FALTA, SCHOLZ).

Von seiten des Vestibularapparates wird normale labyrinthäre Erregbarkeit, aber auch eine Untererregbarkeit, manchmal auch eine Übererregbarkeit gefunden.

Strabismus ist häufig (SCHOLZ, WYDLER, EGGENBERGER) aber nicht gerade für den endemischen Kretinismus charakteristisch. Er kommt vielmehr bei Schwachsinnigen überhaupt vor (KUNZ). Eine spezifisch kretinische Unterentwicklung soll die häufig vorhandene Übersichtigkeit sein. Das Gesichtsfeld ist manchmal nach oben und außen eingeschränkt. (OTTOLENGHI). Der Augenhintergrund ist normal. In einzelnen Fällen beobachtete HITSCHMANN nach unten gerichtete Sicheln. Ein Zusammenhang dieser Veränderungen mit der kretinischen Degeneration ist allerdings fraglich.

Geruch und Geschmack sind bei Kretinen wenig entwickelt. Die Nasenschleimhaut ist oft verändert, im Nasenraum finden sich adenoide Wucherungen (SCHOLZ).

In den meisten Fällen von endemischem Kretinismus ist die Psyche gestört. Die Intensität der Veränderungen ist sehr verschieden. Am häufigsten handelt es sich um leichtere Grade von Blödsinn oder Schwachsinn. Der Grundzug der kretinischen Wesensart ist der Torpor, eine Schwerfälligkeit und Langsamkeit der Auffassung und der Psychomotorik (WAGNER-JAUREGG). Bei den schwersten Formen der Erkrankung besteht sogar eine Unfähigkeit zu koordinativ-statischen Leistungen. Diese Menschen können weder gehen noch stehen und sitzen. Sie sind fast unempfindlich für Schmerzreize, Sinnesreize sind nicht zu erregen. Lichtreize verursachen keine Reaktion. Dabei besteht



Taubheit und hochgradige Schwerhörigkeit. Selbst tierische Instinkte fehlen. Bei den leichteren Fällen sind alle möglichen Abstufungen anzutreffen. Allen gemeinsam ist das verspätete Auftreten gewisser Entwicklungsphänomene. Die meisten Kretins lernen sprechen. Aber die Sprachfunktion tritt verspätet auf, die Entwicklung und Ausbildung der Sprache erleidet schwere Störungen und Hemmungen. Die Sprache selbst bleibt mangelhaft artikuliert. Nach GAMPER müssen bei der Sprachstörung der verzögerte Gesamtentwicklungsgang, der Grad der Schädigung des Zentralorganes, komplizierende Hörstörungen und Anomalien der peripheren Sprachwerkzeuge berücksichtigt werden. Die erschwerte Ansprechbarkeit des gesamten psychischen Apparates ist neben den Hörstörungen die eigentliche Grundlage der mangelhaften Sprachentwicklung der Kretinen. Dabei ist das Gedächtnis der Kretinen oft nicht einmal schlecht, so daß sie rein mechanische Beschäftigungen auch erlernen können.

Das Gemüts- und Affektleben ist durch die Stumpfheit und eine geringe Differenzierung gekennzeichnet. Geschlechtliche Regungen zeigen sich bei Vollkretinen gar nicht, sind aber auch bei leichteren Fällen gering.

Nach WÄGNER-JAUREGG ist die Grundlage des kretinischen Schwachsinn nicht nur in einer quantitativ verschiedenen Stärke des Torpors zu suchen, sondern weiterhin in einer besonderen kretinischen Idiotie. Der Torpor ist als die pathognomonische Reaktionsform des Zentralorganes auf eine Insuffizienz der Schilddrüse aufzufassen. Die kretinische Idiotie ist der unmittelbare Ausdruck einer Schädigung des Zentralorganes, wenn auch anatomische Korrelate noch nicht bekannt sind. Die durch eine inkretorische Insuffizienz bedingte Beeinträchtigung ist durch eine spezifische Behandlung zu beeinflussen, während die eigentliche Schädigung des Gehirns sich jeder Therapie entzieht (WÄGNER-JAUREGG, GAMPER).

**Pathologische Anatomie.** Die bei der Sektion von Kretinen gefundenen Schilddrüsen schwanken in ihrer Größe außerordentlich. Bald handelt es sich um riesenhafte, cystische oder parenchymatöse Kröpfe, bald um stark atrophische Organe.

Auf Grund zahlreicher eigener und fremder Untersuchungen (LANGHANS, HANAU, COULON, GETZOWA) kommt WEGELIN zu dem Ergebnis, daß es spezifische Befunde bei der Kretinenschilddrüse nicht gibt. Die Schilddrüse zeigt makroskopisch und mikroskopisch eine hochgradige Atrophie des Parenchyms und eine Vermehrung des Bindegewebes, histologisch auch mehr oder weniger hochgradige degenerative Erscheinungen, schwere Kernveränderungen und Vakuolisierung und Zerbröckelung des Protoplasmas (COULON), degenerative Veränderungen des Epithels (GETZOWA, BIRCHER). Daneben findet sich noch normales Gewebe, ja sogar Epithelregeneration. Die Abfuhr des Sekrets muß durch hochgradige Sklerose außerordentlich gehemmt sein (WEGELIN). Auffallend ist, daß bei schweren Fällen von Kretinismus die Schilddrüse gut erhalten oder nur wenig degeneriert angetroffen werden kann, während auch bei leichten Fällen schwerste Veränderungen vorkommen (BIRCHER).

Die Thymusdrüse bildet sich meistens sehr frühzeitig zurück, nur bei manchen Kretinen persistiert sie bis ins mittlere Alter hinein (WEGELIN). Die Hypophyse ist besonders bei schweren Formen der Erkrankung vergrößert, die Sella auffallend weit und tief. Nach E. J. KRAUS allerdings ist die Hyperplasie der Hypophyse beim Kretinismus seltener als bei den Athyreoosen oder Hypothyreosen. Histologisch ist nach WEGELIN eine Vermehrung der Hauptzellen festzustellen. Die Stränge des Vorderlappens bestehen vorwiegend aus ihnen. Grundsätzlich sind bei mikroskopischer Betrachtung die Veränderungen die gleichen wie beim Myxödem.

Die Nebennieren, die Nebenschilddrüsen und die Epiphyse sind beim endemischen Kretinismus normal (WEGELIN).

Der Hoden ist bei jugendlichen Kretinen hochgradig unterentwickelt. Bei vielen von ihnen verbleibt er in diesem Zustande auch in späteren Lebensjahren. Bei manchen Kretinen jedoch tritt eine gewisse Reife der Genitalien auf, die bis zu einer wenn auch nur geringen Spermatogenese führt. Bei älteren Kretinen sind atrophische Prozesse mit teilweiser Obliteration der Samenkanälchen und hochgradiger Fibrosis keine Seltenheit. Die Ovarien bleiben in der Entwicklung weniger stark zurück als die männlichen Keimdrüsen. Eine gewisse Zahl von Eiern reift wohl regelmäßig vollständig aus.

Die Respirationsorgane zeigen keine Besonderheiten. Kombination mit Tuberkulose soll häufig sein (SCHOLZ). Auch die Kreislauforgane bieten bei der Autopsie keine anormalen Befunde, ebenso die Harnorgane. Magen und Darm zeigen katarrhalische Veränderungen.

Die Hörstörungen beim endemischen Kretinismus beruhen vorwiegend auf Veränderungen im Mittelohr (HABERMANN, HAMMERSCHLAG, SIEBENMANN, NAGER). SIEBENMANN stellte eine knöcherne Verengung beider Fenster, eine ungleichmäßige plumpe Vergrößerung der Gehörknöchelchen, eine knöcherne Verlötung von Steigbügel und Amboß mit dem Facialiskanal und ein Fehlen des Antrums fest. Ferner fand er die Schleimhäute der Paukenhöhle meistens verdickt.

NAGER sieht als charakteristische Veränderungen an: eine Massenzunahme der periostalen Labyrinthkapsel, die zu Formanomalien der Trommelhöhle vor allem ihrer Wand, ferner zur Verdickung des Promontoriums und zur Verengung beider Fensternischen besonders der runden führt, weiterhin Deformitäten der Gehörknöchelchen vor allem des Steigbügels mit pathologischen Bindegewebsverlötungen am meist offenen Facialiskanal und den Nischenwandungen, schließlich häufig wiederkehrende Verdickungen der Paukenhöhlenschleimhaut.

Am Gehirn der Kretinen werden fast regelmäßig Veränderungen gefunden. Allerdings sind sie durchaus ungleichartig, manchmal unbedeutend, oft aber auch von großer Intensität. Asymmetrien des Großhirns sind häufig. Die Windungen sind an Zahl vermindert, flach und unregelmäßig. Mikrocephalie oder Verkleinerung einzelner Lappen sind ebenfalls keine Seltenheit. Auch Kleinhirn und Rückenmark können hochgradige Wachstumsstörungen aufweisen. Manchmal bleibt das Gehirn auf einer kindlichen Entwicklungsstufe stehen. Chronische meningitische Veränderungen und Hydrocephalus internus kommen ebenfalls vor (SCHOLZ und ZINGERLE). Die Gehirnsubstanz, besonders das weiße Mark, ist auffallend derb. Die graue Substanz übertrifft die weiße Substanz an Masse. Bei der mikroskopischen Untersuchung werden regressive Verbildungen der Ganglienzellen neben noch nicht zur vollständigen Reife gelangten Elementen gefunden. Die Veränderungen sind in allen Windungsgebieten ohne bestimmte Lokalisation nachzuweisen (SCHOLZ und ZINGERLE). WEGELIN hat bei seinen Untersuchungen die Zeichen einer mangelnden Reife nicht festgestellt. Aus der Inkonzanz und der Variabilität der Erscheinungen schließt er, daß sie die Folge begleitender Krankheiten sind. Der feinere Bau des Kretinengehirns mit neuerer Technik ist bisher noch nicht untersucht.

Die Formenverhältnisse und die Proportionen des Kretinenskelets sind bereits bei der Symptomatologie des endemischen Kretinismus besprochen worden. Seit den Untersuchungen VIRCHOWS an dem „neugeborenen Kretin“ der Würzburger Sammlung galt die Synostose der Schädelbasisknochen als der charakteristische Befund am kretinischen Schädel. Da VIRCHOW bei der fetalen

Rachitis die gleichen Veränderungen fand, so identifizierte er endemischen Kretinismus und fetale Rachitis. Die abnorme Kürze der Schädelbasis hemmt nach VIRCHOW die Entwicklung des Gehirns und erklärt somit auch die geistige Störung der Kretinen. Spätere Untersuchungen haben die Unhaltbarkeit der VIRCHOWschen Annahme gezeigt. LANGHANS konnte nachweisen, daß beim endemischen Kretinismus die Ossifikationskerne in den Epiphysen sehr spät auftreten, daß die Epiphysenscheiben lange Zeit über das normale Wachstumsalter hinaus erhalten bleiben und daß die knorpelig vorgebildeten Knochen sehr langsam in die Länge wachsen. Der Schädel, dessen Untersuchung die pathologische Anatomie des endemischen Kretinismus für lange Zeit in eine falsche Richtung gelenkt hatte, gehörte nicht einem „neugeborenen Kretin“, sondern entstammte einem Individuum, das an einer KAUFMANNschen Chondrodystrophie gelitten hatte (WEYGANDT). Die Ergebnisse von LANGHANS fanden auch durch HOFMEISTER und WYSS auf röntgenologischem Wege ihre Bestätigung. Hemmung der Verknöcherung des knorpeligen Skelets, namentlich verspätetes Auftreten der Knochenkerne und langsames Verschwinden der Epiphysenscheiben sind als die charakteristischen pathologisch-anatomischen Erscheinungen am Skelet der Kretinen anzusehen (WEGELIN, STOCCADA). Der Unterschied in der Ossifikation gegenüber der Norm beträgt allerdings in der Regel nur wenige Jahre. Das Erhaltenbleiben der Epiphysenscheiben über das 30. Lebensjahr hinaus ist beim endemischen Kretinismus im Gegensatz zum schweren Myxödem ein seltenes Vorkommnis.

Mikroskopisch werden in der Epiphysengegend Störungen der enchondralen Ossifikation gefunden. Bei normaler Verkalkung besteht eine verminderte Knorpelzellenwucherung. Die Zellsäulen sind spärlicher und kürzer. Die primitiven Markräume sind gering an Zahl und unregelmäßig geformt. Gegen den Knorpel sind sie durch eine Grenzlamelle abgeschlossen. Die Hemmung des Wachstums besteht in einer Insuffizienz des Knochenmarks bei der Zerstörung des Knorpels (WEGELIN). Bei jungen Kretinen ist diese Störung erheblich geringer.

Die Wachstumshemmung betrifft nicht nur die knorpelig vorgebildeten Knochen, sondern sie zeigt sich auch an dem bindegewebig vorgebildeten Skelet, z. B. im verzögerten Verschuß der großen Fontanelle (DIVIAK und WAGNER) und der Frontalnaht (WAGNER und SCHLAGENHAUFER).

**Ätiologie und Pathogenese.** PFAUNDLER versteht unter Syntropie das Zusammentreffen zweier Krankheiten bei einem Individuum in einer Häufigkeit, die über das Maß des rein Zufälligen hinausgeht. Für die Beziehung endemische Struma — endemischer Kretinismus errechnete PFAUNDLER einen Syntropieindex von 41,6. Dieser Index bedeutet, daß die beiden Komplexe 41mal häufiger an einem Menschen vereint vorkommen, als erwartet werden könnte, wenn sie nichts miteinander zu tun hätten, und zeigt in dieser Höhe für die Beziehung Kropf — Kretinismus einen maximalen Grad von Syntropie an. Der gleiche Index gilt z. B. für die Reihe Polyarthrit — Endokarditis — Chorea, d. h. für Zustände, deren Zusammengehörigkeit seit langer Zeit bekannt und augenscheinlich ist. Tatsächlich sind auch alle Autoren bis auf FINKBEINER über die engen Beziehungen zwischen endemischem Kropf und endemischem Kretinismus einig. Jeder Versuch einer Theorie der Ätiologie des Kretinismus muß die Tatsache berücksichtigen, daß der Kretinismus als endemische Krankheit an die Kropfendemie geknüpft und ebenso wie der endemische Kropf ortsgebunden ist. Im wesentlichen werden es daher auch exogene Faktoren sein, die bei der Entwicklung der Erkrankung eine Rolle spielen. Jedoch hat JUL. BAUER gerade auch für den endemischen Kropf gezeigt, daß in einem Endemiegebiet durchaus nicht alle Menschen in gleicher Weise den Kropf erwerben,



sondern daß konstitutionell abgeartete, degenerativ veranlagte Individuen besonders disponiert erscheinen und daß, wie bereits A. KOCHER betont hat, auch das hereditäre Moment eine große Rolle spielt.

Unter den exogenen Faktoren, die kropferzeugend wirken, wird dem Trinkwasser eine wichtige Rolle zugeschrieben. Ein wesentliches Argument für die Trinkwassertheorie ist das angebliche Bestehen von Kropfbrunnen, deren Wasser nach längerem Gebrauch zur Ausbildung einer Struma führt. Über die tatsächliche Existenz solcher verseuchten Quellen gehen die Ansichten noch auseinander. WAGNER v. JAUREGG glaubt nicht an ihr Bestehen, während BREITNER und SCHITTENHELM und WEICHHARDT das Vorhandensein derartiger Brunnen auf Grund eigener Untersuchungen bestätigen. Als weitere Stütze für die Auffassung, daß die Kropfnixe an das Trinkwasser gebunden ist, werden Beobachtungen angeführt, nach denen Kropf und Kretinismus aus vorher verseuchten Ortschaften verschwanden, wenn die Einwohner das Wasser aus Quellen tranken, die aus kropffreien Gegenden zugeleitet wurden. So berichten H. und E. BIRCHER über die Erfolge der Sanierung des Dorfes Ruppertswil im Kanton Aargau durch Anlegung einer neuen Wasserleitung. Im Jahre 1884 konnte in Ruppertswil bei 59% der Schuljugend ein Kropf festgestellt werden. Im Jahre 1885 wurde dann für den Ort eine neue Quelle aus kropffreier Gegend erschlossen. 1907 wurden nur noch 2,5% kropfige Kinder gezählt, 1911 konnte die Endemie als erloschen erklärt werden. Jedoch auch bei der Beurteilung solcher Angaben ist Zurückhaltung geboten, denn bei späteren Nachuntersuchungen wurden in dieser Gegend erneut 29% Kröpfe gefunden (DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER), und E. BIRCHER stellte selbst wieder 18% Kröpfe fest.

H. und E. BIRCHER bauten die Trinkwassertheorie zur hydrotellurischen Theorie aus. Nach ihr ist das Vorkommen der Kropfnixe im Wasser an bestimmte geologische Formationen, und zwar an die marinen Ablagerungen des paläozoischen Zeitalters, der Trias- und der Tertiärzeit gebunden. Auf dem krystallinischen Urgebirge, der Jura- und der Kreideformation fehlt die kretinische Degeneration. E. BIRCHER hat seine Anschauungen durch zahlreiche Tränkungsversuche zu stützen versucht. Kropffreie Tiere werden durch Tränkung mit Wasser aus kropfverseuchten Gegenden ebenfalls kropfig, gleichgültig, ob diese Versuche in kropffreien Gegenden oder in Kropfgegenden durchgeführt werden. Von anderer Seite wurden diese Versuche aber nicht bestätigt. Zwar können sich in Kropfgegenden bei einwandfreier Wasserversorgung Strumen entwickeln (WAGNER-JAUREGG), jedoch ist es nicht möglich, durch Tränkung mit Wasser aus einer Kropfgegend an kropffreien Orten eine Struma zu erzeugen. Die Kropfnixe scheint also an die besondere Örtlichkeit gebunden zu sein. Weiterhin entsprechen auch die geologischen Verhältnisse in anderen Ländern als der Schweiz nicht der Annahme BIRCHERS, wie SCHITTENHELM und WEICHHARDT für Bayern, HESSE für Sachsen und TAUSSIG für Bosnien nachgewiesen haben. Die Entstehung von Kropf und Kretinismus ist demnach nicht nur vom Wasser abhängig, aber das Wasser spielt unter den kropferzeugenden Noxen eine bedeutende Rolle.

KUTSCHERA nimmt an, daß Kropf und Kretinismus durch eine Kontaktinfektion übertragen werden. Die Krankheit ist nicht an eine bestimmte Örtlichkeit gebunden, sondern sie haftet am Hause, an der Wohnung oder am Hausrat. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Tatsache, daß der Kropf niemals in endemiefreies Gebiet verschleppt wird und daß Wegzug aus dem Endemiegebiet den Kropf zur Ausheilung bringt.

Nach MACCARRISON geschieht die Übertragung des Kropfes durch infiziertes Wasser. Wenigstens gilt diese Anschauung für den endemischen Kropf des Himalayagebietes. MACCARRISON gibt auch an, den Erreger im Filtrerrückstand

des Wassers sowie im Darm erkrankter Menschen festgestellt zu haben. Allerdings unterscheidet sich das Krankheitsbild, das MACCARRISON vor sich gesehen hat, wesentlich von dem endemischen Kropf bzw. Kretinismus der Alpenländer. Übrigens wird für den alpenländischen Kropf durch MESSERLI ebenfalls die infektiöse Ätiologie vertreten. Auch diese Theorie vermag neben zahlreichen anderen Einwendungen, die gegen sie zu erheben ist, die Ortsgebundenheit der Endemie nicht zu erklären.

In den letzten Jahren hat die alte Lehre von CHATIN, der endemischen Kropf und Kretinismus durch einen Mangel an Jod erklären wollte, zahlreiche Anhänger gefunden. Bereits COINDET hatte im Jahre 1920 das Jod als Mittel gegen den Kropf empfohlen. Nach CHATIN nimmt der Gehalt der Naturprodukte, aber auch der Gehalt des Wassers und der Luft an Jod von der Meeresküste gegen das Gebirge zu ab. Die Jodmangeltheorie wurde besonders von den Schweizern HUNZIKER, KLINGER, BAYARD und EGGENBERGER zu begründen versucht, WAGNER-JAUREGG und MARINE haben sich sehr energisch für sie eingesetzt. HUNZIKER führt die Jodarmut gewisser Gebirge und sumpfiger Ebenen darauf zurück, daß dort die leicht löslichen Jodsalze durch Niederschläge und ruhende Gewässer rasch ausgelaugt werden. Das Jod geht auf diese Weise der Vegetation verloren. Auch der Jodgehalt der Luft wird mit zunehmender Höhe und ebenso mit zunehmender Entfernung vom Meere geringer. Dadurch entsteht ein Joddefizit. Der Mangel an Jod soll das Auftreten des Kropfes begünstigen. Die Untersuchungen von FELLEBERG waren geeignet, die Jodmangeltheorie zu stützen. In dem Kropfgebiet von Signau wurde das Wasser um das Zwanzigfache jodärmer gefunden als in dem kropffreien La Chaux de Fonds. Die Nahrungsmittel unterscheiden sich in ähnlicher Weise durch ihren Jodgehalt. Arbeiten, die in Amerika durchgeführt wurden (McCLENDON und WILLIAMS, McCLENDON und HATHAWAY), kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß der Jodgehalt der Nahrungsmittel, des Wassers und der Luft im umgekehrten Verhältnis zu der Häufigkeit des Kropfes steht. In dem gleichen Sinne zu bewerten sind auch die Erfolge der Jodbehandlung des endemischen Kropfes und des Kretinismus, wie sie von WAGNER-JAUREGG vorgeschlagen und in Österreich, der Schweiz und Amerika auch durchgeführt worden ist. Unter 2309 unbehandelten Schulkindern stellten MARINE und KIMBAL 459mal Kropf fest, hingegen wurde bei 2190 mit Jod vorbehandelten Kindern nur 5mal ein Kropf gefunden. Bei der Jodbehandlung von 1182 kropfigen Kindern wurde die Schilddrüsenschwellung in 773 Fällen günstig beeinflußt. Auf der anderen Seite ist aber gegenüber der Jodmangeltheorie zu erwägen, daß Kropf und Kretinismus auch in Gegenden vorkommt, wo sicher kein Jodmangel besteht, z. B. im Tal von Aosta (GRASSI, PIGHINI). Von Bedeutung ist ferner der Einwand WEGELINS, daß das Jod einen Sekretionsreiz auf die Schilddrüse ausübt, daß also bei Jodmangel durch Wegfall des Reizes viel eher eine Atrophie als eine Epithelwucherung und Vergrößerung der Schilddrüse zu erwarten wäre.

Die Darstellung der über die Ätiologie des endemischen Kretinismus bestehenden Theorien führt uns in Übereinstimmung mit BAUER, WEGELIN, SCHOLZ u. a. zu der Anschauung, daß ein einheitlicher schädigender Faktor für diese Erkrankung nicht besteht, daß vielmehr eine Reihe von Einflüssen, die in den verschiedenen Endemiegebieten auch verschiedener Art sind, als Ursache für das Leiden anzusehen ist. Infektionen mit Darmbakterien, toxische Einwirkungen, Mangel an Belichtung und wahrscheinlich noch zahlreiche andere schädigende Faktoren kommen ätiologisch in Betracht. In Gebirgsgegenden wird nach der Auffassung von WEGELIN die Schilddrüsensekretion durch den Jodmangel erschwert, weil er verhindert, daß wirksames Inkret in der Drüse deponiert wird. Deshalb tritt, wenn unter besonderen Einwirkungen eine stärkere



Beanspruchung statthat, eine Hypertrophie mit primärer epithelialer Hyperplasie auf. Auf diesem Wege glaubt WEGELIN, die Kropfendemie in Gebirgsländern am besten erklären zu können.

Neben den exogenen Faktoren spielen in der Ätiologie des endemischen Kretinismus endogene Momente eine wesentliche Rolle. Denn im Endemiegebiet erkranken nicht alle Individuen, sondern auch hier gibt es degenerativ veranlagte Menschen, die zu der Erkrankung besonders disponiert sind (BAUER). Hereditäre Bedingungen kommen bei der Entwicklung des Kretinismus gleichfalls in Betracht (A. KOCHER). WEGELIN betont auch die Bedeutung sexueller Einflüsse.

Die Untersuchungen über die Pathogenese des endemischen Kretinismus werden heute von der Frage beherrscht, welche Rolle die Schilddrüse beim Aufbau des Krankheitsbildes spielt. Nach der Anschauung von H. und E. BIRCHER, DIETERLE und SCHOLZ kann die Erkrankung sich durch äußere und innere Faktoren ganz unabhängig von dem Zustand der Schilddrüse entwickeln. Von KOCHER, WAGNER-JAUREGG, DE QUERVAIN u. a. wird die Auffassung vertreten, daß der endemische Kretinismus die Folge einer verminderten oder vielleicht auch qualitativ veränderten Schilddrüsenfunktion ist. Auch WEGELIN gehört zu den Autoren, welche eine Unterfunktion der Schilddrüse als den ausschlaggebenden Faktor in der Pathogenese des endemischen Kretinismus ansehen, und begründet seine Ansicht mit der Ähnlichkeit der Wachstumsstörungen des Skelets beim endemischen Kretinismus und der kongenitalen Thyreoaplasie, mit der Hyperplasie und Hauptzellenwucherung im Vorderlappen der Hypophyse beim endemischen Kretinismus, die mit den Veränderungen bei der kongenitalen Thyreoaplasie und der Cachexia thyreopriva wesensgleich ist, mit den Ähnlichkeiten der Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe sowie der Haut beim endemischen Kretinismus und den Hypothyreosen, ferner mit der Tatsache, daß eine frühzeitige Involution des Thymus und der Zustand der Geschlechtsorgane dem endemischen Kretinismus und den Hypothyreosen gemeinsam ist. Lediglich den Störungen der Psyche und den Veränderungen des Gehörorganes kommt eine gewisse Selbständigkeit und Unabhängigkeit von der Schilddrüse zu. Auch die Veränderungen in der Schilddrüse selbst stehen nach WEGELIN mit dieser Auffassung in Übereinstimmung, denn in allen Fällen von endemischem Kretinismus, die eine Wachstumshemmung aufweisen, ist die Schilddrüse so verändert, daß ihre Funktion ungenügend sein muß. Die Unterschiede im Bilde der Athyreose und des endemischen Kretinismus beruhen nach WEGELIN darauf, daß die Schilddrüse des Kretinen zu gewissen Zeiten besser funktioniert als das Rudiment der Schilddrüse des Athyreotischen. In der Tat sind nach seiner Meinung also schwere Fälle von endemischem Kretinismus von kongenitaler Thyreoaplasie kaum zu unterscheiden. Bei den leichten Fällen kommt es zu einer Dissoziation der einzelnen Folgeerscheinungen der Hypothyreose.

Wenn auch die Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion ein grundlegender pathogenetischer Faktor des endemischen Kretinismus ist, so stellen eine Reihe von Symptomen der Erkrankung wesentliche Erscheinungen der Endemie dar, die nicht durch die verminderte Schilddrüsentätigkeit zu erklären sind. Die häufige Komplikation des endemischen Kretinismus mit der Taubstummheit, die oft gerade in Fällen auftritt, welche nur geringe andere Zeichen einer kretinischen Degeneration zeigen, die Inkongruenz, die zwischen den psychischen Störungen und den anderen Zeichen der kretinischen Degeneration besteht und die dadurch gekennzeichnet ist, daß es Fälle mit Struma, hochgradigen Wachstumsstörungen und guter geistiger Entwicklung neben solchen mit geringer Wachstumshemmung und ausgesprochener Idiotie gibt (FALTA), das



Auftreten gewisser Zwergwuchsformen, die auf einer hypophysären Störung beruhen, Folge der frühzeitigen Thymusinvolution oder einer verminderten Wachstumsanlage sind, können mit der Annahme einer alleinigen Schilddrüsenerkrankung nicht vereint werden. In dem gleichen Sinne spricht die Tatsache, daß die verschiedenen Erscheinungen des endemischen Kretinismus nicht gleichmäßig auf die Schilddrüsenbehandlung reagieren. Den günstigen Erfolgen von WAGNER-JAUREGG und KUTSCHERA stehen Mißerfolge von BIRCHER, LOMBROSO und SCHOLZ gegenüber. Darin aber stimmen alle Autoren überein, daß die Intelligenz- und Sprachstörungen oft vollkommen unbeeinflusst bleiben. Auch der Grundumsatz, der beim Hypothyreoidismus regelmäßig vermindert gefunden wird, ist bei zahlreichen Fällen von endemischem Kretinismus nicht herabgesetzt.

Es ist daher der Schluß berechtigt, daß die Hypothyreose eine kardinale Erscheinung des Kretinismus darstellt, aber nur ein Teilsymptom einer durch den direkten Angriff der kretinogenen Noxe verursachten Allgemeinstörung, besonders aber des Zentralnervensystems, bildet. Die gleiche Schädlichkeit, die zum endemischen, hypothyreotischen Kropf führt, kann bei geeigneter Disposition auch Defekte wie die Idiotie, die Taubstummheit, den kretinenhaften Gesichtsausdruck bedingen.

**Verlaufsformen.** Seitdem WAGNER-JAUREGG und DIVIAK bei ihren Untersuchungen in Zeltweg im Murtal in einer Reihe von Fällen den endemischen Kretinismus konnatal nachgewiesen haben, muß die Ansicht derjenigen Autoren als widerlegt gelten, welche das Auftreten der ersten Symptome der Erkrankung in den Verlauf des 2. Lebensjahres, ja sogar in die Zeit zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr verlegten. WAGNER-JAUREGG und DIVIAK geben vielmehr an, daß sie selbst keinen Krankheitsfall gesehen haben, der die Symptome des Kretinismus erst nach dem 1. Lebensjahr geboten hat. Zwergwuchs, psychische Störungen, mangelnde Entwicklung des Genitale, Taubstummheit können in diesem Entwicklungsstadium des Kindes nicht als Kriterium für die Erkennung der Krankheit herangezogen werden. Indessen erscheinen WAGNER-JAUREGG und DIVIAK vor allem Sattelnase, Makroglossie und Hautschwellungen als genügend verlässliche Zeichen. Ein angeborener Kropf, den man eigentlich um so eher hätte erwarten können, als WEGELIN bei seinen Untersuchungen an den Berner Neugeborenen bei 83 % einen Kropf gefunden hat, konnte bei den Kranken aus Zeltweg nicht festgestellt werden. Als ein gerade bei konnatalem Kretinismus häufig anzutreffendes Zeichen ist nach WAGNER-JAUREGG und DIVIAK eine Ekzembildung an der Haut des Gesichtes, der behaarten Kopfhaut, aber auch an anderen Körperstellen anzusehen. Sehr häufig ist auch ein Nabelbruch vorhanden. Auf den Nachweis der Sattelnase dürfte jedoch kein sehr großer Wert zu legen sein, da sie bei Säuglingen, die auch später niemals irgendwelche Erscheinungen des Kretinismus bieten, oft angetroffen wird. Zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr werden dann die kretinischen Zeichen deutlich erkennbar. Sie erscheinen jedoch nicht wie bei einer fortschreitenden chronischen Erkrankung, sind vielmehr bei eingehender Analyse als Entwicklungshemmungen zu erkennen (SCHOLZ). WAGNER-JAUREGG ist der Auffassung, daß unter dem Einflusse des sich einstellenden Kretinismus Entwicklungsvorgänge sich wieder zurückbilden, daß Kinder, die bereits gehen und sprechen gelernt haben, diese Fähigkeiten wieder verlieren können. SCHOLZ glaubt an diese Auffassungen nicht. Ist das Entwicklungsstadium beendet, so bleibt der Zustand des Kretins im allgemeinen stationär. Doch sind sowohl Verschlimmerungen wie auch Besserungen einzelner Symptome möglich. Die Lebensdauer der Kretinen ist kürzer als die ihrer gesunden Umgebung. Tuberkulose, Meningitis, Marasmus, Pyelonephritis sind häufige Todesursachen.

Die kretinischen Symptome sind nicht bei allen von dem Leiden betroffenen Menschen in gleich starker Weise ausgeprägt, sondern sie werden in den verschiedensten Abstufungen gefunden. Besonders auch die seelischen Veränderungen sind bald stärker, bald schwächer entwickelt. In den schwersten Fällen fehlen alle geistigen Regungen. Die Individuen sind blöde, taub und können nicht sprechen, nicht gehen, nicht einmal stehen und sind äußerlich mißgestaltete Zwerge. Sie führen ein rein vegetatives Leben. ROESCH nannte sie "hommes plantes". Von diesen Vollkretins unterscheidet man die Halbkretins. Sie zeigen wesentlich geringere geistige Störungen, eine weniger vollkommene Taubstummheit, die Geschlechtsentwicklung ist gehemmt, andere Symptome des Kretinismus können ganz fehlen oder nur wenig ausgeprägt sein. Die leichtesten Formen mit vorwiegend körperlichen Zeichen des Kretinismus werden als Kretinöse oder Kretinoide bezeichnet. Eine scharfe Abgrenzung zwischen Vollkretins, Halbkretins und Kretinösen ist aber wegen zahlreicher bestehender Zwischenstufen nicht möglich.

WAGNER-JAUREGG hält die Einteilung der Kretins in Vollkretins, Halbkretins und Kretinöse für unzulänglich, da sie im wesentlichen nur das geistige Verhalten berücksichtigt. Nach ihm entspricht es mehr dem tatsächlichen Verhalten, verschiedene Typen des Kretinismus zu unterscheiden. Der Kretin in der vollsten Ausprägung seiner Symptome ist charakterisiert durch einen Zwergwuchs, hochgradiges Myxödem, Mangelhaftigkeit der Geschlechtsentwicklung, hochgradigen Blödsinn und völlige Taubheit. WAGNER-JAUREGG nennt ihn den zwerghaften Vollkretin. Er kennzeichnet den Typ des zwerghaften Halbkretins durch einen geringeren Grad von Blötheit und den kretinischen Zwerg durch die gleichen Erscheinungen, jedoch ohne nennenswerten Schwachsinn und ohne Gehörstörung. Der Kretinöse unterscheidet sich vom kretinischen Zwerg durch die verschiedene Abstufung und leichtere Ausbildung der kretinischen Zeichen: Eine Wachstumsstörung besteht, jedoch ohne zu einem ausgesprochenen Zwergwuchs zu führen, kretinische Gesichtszüge sind vorhanden, jedoch nicht ausgeprägt, ebenso sind die Zeichen des Myxödems erkennbar. Die Geschlechtsentwicklung ist gehemmt, aber nicht vollkommen eingestellt. Die Intelligenz ist fast normal. Den Kretinösen gegenüber stehen die Typen der schwachsinnigen Kretins aller Grade mit einem geringeren Hervortreten der körperlichen Zeichen. Gerade diese Typen zeichnen sich durch besonders große Kröpfe aus. Eine besondere Form des endemischen Kretinismus ist die kretinische Taubstummheit. Sie ist durch eine Taubstummheit charakterisiert ohne andere Symptome, besonders ohne Zwergwuchs und ohne Störung im Bereiche der Genitalsphäre, ein Kropf hingegen ist immer vorhanden.

**Vorkommen.** Der Kretinismus ist eine endemische Erkrankung. Er ist an bestimmte Gegenden gebunden und nur dort verbreitet, wo auch der Kropf endemisch ist. In Europa ist es vor allem das Gebiet der Zentralalpen, in dem der Kretinismus gehäuft vorkommt. Die hohen Gebirgskzüge sind weniger betroffen. Hingegen erstreckt sich die Ausbreitung noch häufig entlang der Flüsse in das ebene Land hinein. An Meeresküsten kommt die Erkrankung nicht vor. Zahlreiche Alpentäler der Schweiz, Österreichs, Italiens und Frankreichs sind vom Kretinismus heimgesucht. Die deutschen Alpen sind fast frei von der Erkrankung. Größere Kropfdistrikte gibt es noch in den Pyrenäen, den Karpathen, im Ural, Kaukasus und im deutschen Mittelgebirge. In Asien finden sich Endemiegebiete auf den Abhängen des Himalaya und Altai, in Birma, Kochinchina, in Teilen von China und Sibirien sowie auf den Inseln Ceylon, Sumatra und Java. Auch in Amerika gibt es ausgedehnte Kropfdistrikte, vor allem in den Kordilleren und in Kolumbien längs des Magdalenenstroms. In Nordamerika kommt der Kretinismus in Kalifornien vor, auch

Mexiko ist nicht frei von der Erkrankung. Hingegen ist über das Auftreten des Kretinismus in Australien und Afrika nichts bekannt. In den von Kropf und Kretinismus befallenen Distrikten ist seine Verbreitung nicht gleichmäßig. Neben schwer verseuchten Gebieten finden sich vollkommen freie Zonen. Auch plötzliches epidemieartiges Aufflackern der Erkrankung kommt vor. Interessant ist, daß die Kropfdistrikte wechseln. Früher verseuchte Gebiete sind jetzt frei, und Gebiete, in denen der Kretinismus selten war oder überhaupt nicht vorkam, zeigen eine bedeutende Vermehrung an Kretinen. Wenn in einem Endemiegebiet die Seuche verschwindet, so geht zuerst die Zahl der an schwerem Kretinismus Leidenden zurück, während Individuen mit kropfiger Degeneration noch häufig vorhanden sind.

Im Gegensatz zur BASEDOWSchen Krankheit und zum Myxödem werden beide Geschlechter ziemlich gleichmäßig vom endemischen Kretinismus betroffen. Auch soll die Erkrankung weder an Rasse noch an Volk gebunden sein. Zahlreiche statistische Erhebungen weisen auf die übereinstimmende Häufigkeit von Kropf, Kretinismus und Taubstummheit hin.

Genauere Angaben über die Zahl der Kretinen gibt es nicht. FINKBEINER errechnete für die Schweiz eine Zahl von mehr als 30000 Erkrankten. Aus Italien stammt eine Zählung, die aber bis auf das Jahr 1883 zurückgeht und 13000 beträgt. Die Zählungen im Gebiete des ehemaligen Österreich vom Jahre 1873 bis zum Beginn des Weltkrieges gaben eine konstante Ziffer von etwa 17000 an (SCHOLZ). Diese Angaben sind jedoch nur von geringem Werte. Denn in Wirklichkeit ist die Zahl der Kretinen viel größer, da eine scharfe Grenze zwischen Normalen, leicht Kretinoiden und schweren Kretins nicht zu ziehen ist und in den Statistiken im wesentlichen die schweren Fälle erfaßt werden.

**Diagnose und Differentialdiagnose.** Charakteristischer Habitus, Kropf, Idiotie, Taubstummheit machen in einem Endemiegebiet die Diagnose des Kretinismus sehr einfach. Aber auch dann, wenn eines der Hauptsymptome fehlt, oder sogar mehrere ausfallen, kann der kretinische Gesichtsausdruck wegweisend für die Diagnose sein. Der allmähliche Übergang vom Gesunden zum Kranken in Endemiegebieten wird jedoch die Entscheidung gerade in leichten Fällen oft nicht einfach gestalten. Auf die Schwierigkeiten der Diagnose des endemischen Kretinismus in der ersten Lebenszeit ist bereits im vorhergehenden Abschnitt hingewiesen worden. Aber bereits am Ende des 2. Lebensjahres nehmen die Erscheinungen der kretinischen Entwicklungsstörung greifbarere Formen an. Die Hemmung der geistigen Entfaltung, der psychische Torpor, Schwellung der Weichteile, Offenbleiben der Fontanelle, verzögerte Dentition, gelegentlich auch die Schädigung des Hörvermögens weisen auf den Zusammenhang der Entwicklungsstörung mit dem endemischen Kretinismus hin.

Bei der Abgrenzung des endemischen Kretinismus von anderen Formen der Idiotie ist nach SCHARFETTER daran zu denken, daß neurologische Symptome, die auf eine umschriebene oder systematische Schädigung bzw. Entwicklungsstörung hinweisen, zum Kretinismus nicht gehören. Treten solche Bilder auf, zu nennen wären epileptische Anfälle, extrapyramidale Bewegungsstörungen, Augenmuskelerkrankungen oder Amaurose, so deuten sie auf eine komplizierende Hirnerkrankung hin.

Die Trennung des Kretinismus von sonstigen Wachstumsstörungen ist im allgemeinen nicht schwer. Die echte Mikrosomie zeichnet sich bereits bei der Geburt durch außerordentliche Kleinheit aus. In der weiteren Entwicklung bleibt der primordiale Zwerg klein, aber der Körperbau ist proportioniert im Gegensatz zum unproportionierten Körperbau des Kretinen. Auch fehlen dem echten Zwerge die psychischen Defekte. Charakteristisch für den hypophysären Zwergwuchs ist nach FALTA die infantile Dimensionierung: das infantile Über-



wiegen der Oberlänge über die Unterlänge bleibt erhalten. Intelligenzstörungen fehlen. Schwierigkeiten kann die Abgrenzung gegenüber den rachitischen Zwergen machen. Verkrümmungen der Knochen kommen im allgemeinen nur bei der Rachitis vor und gehören nicht zum Bilde des endemischen Kretinismus. In der Steiermark sollen rachitische Kretins nicht selten sein (SCHOLZ). Neben den Symptomen der Rachitis zeigt der rachitische Kretin aber einen kretinischen Gesichtsausdruck und noch andere Erscheinungen des Kretinismus. Charakteristisch für den Infantilismus ist das Verharren des ganzen Organismus auf einer kindlichen Stufe, ohne daß von Intelligenzstörungen oder von psychischen Störungen gesprochen werden kann. Der Mongoloide ist durch seinen Gesichtsausdruck gekennzeichnet und dadurch meist leicht vom Kretin zu unterscheiden, ganz abgesehen davon, daß Mongoloide in Kretinengegenden kaum anzutreffen sind.

WAGNER-JAUREGG hat als marinen Kretinismus zwerghafte Individuen in einem Tal der Insel Veglia beschrieben, die Kretins außerordentlich ähnlich waren. Das Auftreten des Kretinismus auf der kleinen Insel war besonders deshalb interessant, weil die Meeresküsten als kropf- und kretinenfrei gelten. Nach den Untersuchungen von HANHART handelt es sich hier aber nicht um Kretins, sondern um Vertreter eines reinen einheitlichen, scharf abgrenzbaren Typus, der sich als heredodegenerativer, genito-dystrophisch proportionierter Zwergwuchs mit recessivem Erbgang kennzeichnet.

**Behandlung.** Therapeutisch kommt allein die von WAGNER-JAUREGG inaugurierte Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenpräparaten in Frage. Allerdings sind auch die Mitteilungen der verschiedenen Autoren über den Erfolg dieser Therapie, wie bereits im Kapitel über die Pathogenese des endemischen Kretinismus auseinandergesetzt worden ist, nicht einheitlich. Nach den Erfahrungen WAGNER-JAUREGGS ist bei jugendlichen Kretinen eine Beeinflussung des Körperwachstums, der Genitalentwicklung, der myxödematösen Haut- und Schleimhautveränderungen zu erwarten. Auch Besserungen von Gehörstörungen können eintreten, wenn sie leichter Art sind. Auf psychischem Gebiete ist lediglich mit einem Erfolge hinsichtlich des allgemeinen Torpors zu rechnen. Dringend erforderlich ist, daß die Behandlung für längere Zeit durchgeführt wird. Sie ist weiterhin um so erfolgreicher, je früher sie begonnen wird. Besteht die Endemie erst kurze Zeit, so sind die Erfolgsaussichten besonders günstig (MAGNUS-LEVY). Hingegen sind die Intelligenzstörungen, die Taubheit und die Schwerhörigkeit durch die Schilddrüsentherapie nicht zu beeinflussen. In schwereren Fällen von endemischem Kretinismus bleiben die Erfolge jedoch oft auch gänzlich aus (SCHOLZ, BIRCHER).

Die mangelnde Wirkung der Schilddrüsentherapie beim endemischen Kretinismus hat mehrfache Gründe: oft wird die Therapie nicht lange genug durchgeführt, oft setzt die Behandlung erst ein, wenn bereits irreparable Schädigungen durch eine kongenitale Hypothyreose eingetreten sind, und schließlich können durch eine Schilddrüsentherapie nur Schädigungen beseitigt werden, die auf einem Ausfall der Schilddrüsenfunktion beruhen, während eine Beeinflussung der verschiedenartigen degenerativen Konstitutionsdefekte nicht zu erwarten ist (BAUER).

Die Mengen, die nach WAGNER-JAUREGG verabreicht werden sollen, betragen 0,3 g Schilddrüsensubstanz täglich, über 0,6 g soll nicht hinausgegangen werden.

Erwähnt sei, daß HOTZ nach einer operativen Verkleinerung der Schilddrüse eine erhebliche Besserung der kretinischen Entwicklungshemmung feststellen konnte.

Bedeutsamer als die therapeutischen Maßnahmen sind eugenisch-prophylaktische Vorkehrungen gegenüber dem endemischen Kretinismus. Eine Reihe von

Ländern haben eine Jodkochsalzprophylaxe angeordnet. Wo die staatliche Prophylaxe nicht durchgeführt ist, muß eine individuelle Prophylaxe einsetzen und besonders schwangere Frauen erfassen. EGGENBERGER empfiehlt, das Kochsalz nach folgendem Rezept zu behandeln: Rp. Kalii jodati 0,1, Natr. chlorat. 33,0, Aq. dest. ad 100. M.D.S. Einen Teelöffel voll auf 1 kg gewöhnliches Kochsalz gießen und in breiter Schüssel mit den Händen gut durchreiben. Weiter ist von Wichtigkeit eine Sanierung der Trinkwasserversorgung und eine hygienische Gestaltung aller Lebensbedingungen. Schließlich ist noch die Vermeidung konsanguiner Ehen von grundlegender Bedeutung, da der endemische Kretinismus gerade in Inzuchtgebieten gehäuft angetroffen wird.

## Literatur.

ALEXANDER, G.: Das Gehörorgan der Kretinen. Arch. Ohrenheilk. **78**, 54 (1908). — Neurologie des Ohres bei Kretinismus und Myxödem. ALEXANDER-MARBURG's Handbuch der Neurologie des Ohres, Bd. 3. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926. — ASCHOFF, L.: Über den Kropf. Ärztl. Mitteilungen aus und für Baden, 1923, Nr. 7. — Über das Kropfproblem, besonders den Pubertätskropf in Baden. Vorträge über Pathologie. Jena 1925.

BAUER, JUL.: Untersuchung über Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung des endemischen Kropfes. Med. Klin. **1913**, Beih. 5. — BAYARD: Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Basel 1919. — Über das Kropfproblem. Schweiz. med. Wschr. **1923 II**, Nr 30. — BAYON, G. P.: Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Kretinismus unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose mit anderen Formen von Zwergwuchs und Schwachsinn. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg, N.F. **36** (1903). — BIRCHER, E.: Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration. Med. Klin. **1908 I**, Beih. — Die Entwicklung und der Bau des Kretinenskeletts im Röntgenogramm. Fortschr. Röntgenstr. **21**, Suppl. (1909). — Experimentelle Erzeugung des Kropfherzens. Med. Klin. **1910 I**, Nr 10. — Weitere Beiträge zur experimentellen Erzeugung des Kropfherzens. Z. exper. Path. **1911**, 9. — Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Erg. inn. Med. **15**, 81 (1911). — Experimentelle Strumen und Kropfherz. Dtsch. Z. Chir. **112** (1911). — Das Kropfproblem. Bruns' Beitr. **89** (1914). — Die Jodtherapie des endemischen Kropfes und ihre Geschichte. Schweiz. med. Wschr. **1922 I**, 713. — Mein Standpunkt in der Kropffrage. Würzburg. Abh., N. F. **2** (1925). — BIRCHER, H.: Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus. Basel 1883. — Das Myxödem und die kretinoide Degeneration. Slg. klin. Vortr. **1890**, Nr 357. — BRANOVACKY: Die Neutralisation des Bluteserums von Basedowkranken durch das Bluteserum von Zwergkretinen mit atrophischer Schilddrüse. Schweiz. med. Wschr. **1926 I**, Nr 19. — BREITNER, B.: Kropfbrunnen in Niederösterreich. Münch. med. Wschr. **1912**. — Über das Kropfproblem. Wien. klin. Wschr. **1924**, Sonderbeil. — BREUS u. KOLISKO: Die pathologischen Beckenformen. Leipzig-Wien 1901.

CARBONNIÈRES, RAMON DE: Reisen durch die höchsten spanischen und französischen Pyrenäen, Bd. 1, S. 239. Straßburg 1789. — CHATIN: Recherche de l'iode dans l'air, les eaux, le sol et les produits alimentaires des Alpes de la France et du Piémont. C. r. Soc. Biol. Paris **33/34** (1851/53). — COINDET: Découverte d'un nouveau remède contre le goître communiqué dans la séance, 25. Juli 1820. Bibl. univ. **15**, 330. — COULON: Über die Thyroidea und Hypophyse der Kretinen. Virchows Arch. **147**, 53 (1897). — CRUKSHANK: Nervous cretinism. Lancet **1917 II**, 604.

DIETERLE: Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen. Virchows Arch. **184**, 56 (1906). — Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Entwicklungsstörungen. Jb. Kinderheilk. **64**, 465, 576 (1906). — DIVIAK u. v. WAGNER: Entstehung des Kretinismus. Wien. klin. Wschr. **1918 I**, Nr 6.

EGGENBERGER: Kropf und Kretinismus. HIRSCH's Handbuch der inneren Sekretion. Bd. 3, 1. Leipzig: Curt Kabitzsch 1928. — Die Kropfprophylaxe in der Schweiz. Münch. med. Wschr. **1924 II**, 972. — EICHHORST, H.: Über Veränderungen in der Hypophysis cerebri bei Kretinismus und Myxödem. Dtsch. Arch. klin. Med. **124** (1917). — EISELSBERG, v.: Die Krankheiten der Schilddrüse. In Deutsche Chirurgie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1901. — EWALD, C. A.: Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Spezielle Pathologie und Therapie von NOTHNAGEL, 2. Aufl., Bd. 22. Wien u. Leipzig 1909.

FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. MOHR-STÄHELIN's Handbuch für innere Medizin, Bd. 4, 1926. — FELENBERG: Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods. München: J. F. Bergmann 1926. — FINKELNER: Kretinismus im Nollengebiet.



Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1918**, Nr 19, 607 — Kretinismus und endemische Ossifikationsstörungen. *Med. Klin.* **1922 I**, 203, 244. — Die kretinische Entartung. Berlin: Julius Springer **1923**. — Neuere Gesichtspunkte in der Lehre vom Kretinismus. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 517. — FONIO, A.: Über den Einfluß von Basedowstruma- und Kolloidstrumapräparaten und Thyroidin auf den Stickstoffwechsel und das Blutbild von Myxödem unter Berücksichtigung ihres Jodgehaltes. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **24**, 123 (1912).

GAMPER, E. u. H. SCHARFETTER: Das Myxödem und der endemische Kretinismus. O. BUMKES Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 10, spez. Teil VI, S. 193. Berlin: Julius Springer **1928**. — GETZOWA, S.: Über die Thyroidea von Kretinen und Idioten. *Virchows Arch.* **180**, 117 (1905). — GRASSI: Sulla etiologia del gozzismo. Roma **1914**.

HABERMANN, S.: Zur Lehre der Ohrenerkrankungen infolge von Kretinismus. *Arch. Ohren- usw. Heilk.* **79**, 23 (1909). — HAMMERSCHLAG, V.: Hörstörung beim endemischen Kretinismus. *Wien. klin. Wschr.* **1902 I**, 712. — HANAU: Atrophie der Schilddrüse bei Kretinismus. *Verh. 10. Kongr. inn. Med.* **2**. — HANHART: Über endemische Struma. Kretinismus und ihre Prophylaxe. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 2073. — Über heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposogenitalis. *Arch. Vererb.forsch., Sozialanthrop. u. Rassenhyg.* **1925**. — HIRSCHFELD u. KLINGER: Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. *Arch. f. Hyg.* **85**, H. 4 (1915). — HITSCHMANN: Augenuntersuchungen bei Kretinismus und Zwergwuchs. *Wien. klin. Wschr.* **1898 II**, Nr 27. — HOTZ, G.: Die Verbreitung des Kropfes im Königreich Sachsen mit besonderer Berücksichtigung der geologischen Verhältnisse. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **102**, 217 (1911). — Zur Kropfrage. *Schweiz. med. Wschr.* **1921 II**, 1153. — HUNZIKER, H.: Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. Bern: Franke **1915**. — Vom Kropf in der Schweiz. *Schweiz. med. Wschr.* **1918 I**, 220. — HUNZIKER, H. u. W. EGGENBERGER: Die Prophylaxe der großen Schilddrüse. Bern u. Leipzig: Bircher A.G. **1924**.

JAENSCH, W. u. W. WITTNEBEN: Archikapillaren, endokrines System und Schwachsinn. 2. Kongr. Heilpädagog. München. Berlin: Julius Springer **1924**.

KLINGER, R.: Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. *Arch. soz. Hyg.* **86** (1917). — Die Prophylaxe des endemischen Kropfes. *Schweiz. med. Wschr.* **1921 I**, 12. — KOCHER, A.: Kropf in KRAUS-BRUGSCH'S Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1. Wien **1919**. — KOCHER, TH.: Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. Bern **1889**. — Die Therapie des Kropfes. *Deutsche Klinik*, Bd. 8, S. 1115. Berlin: Urban & Schwarzenberg **1904**. — Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. inn. Med. **1906**. — Über Kropf und Kropfbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**, Nr 27. — KOTTMANN: Kolloidchemisches über Schilddrüsenprobleme. *Schweiz. med. Wschr.* **1920 II**, Nr 30. — KOTTMANN u. LIDSKY: Über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Schilddrüse. *Z. klin. Med.* **71** (1910). — KRANZ: Schilddrüse und Zähne. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **30**, 1 (1912). — KRAUS, E. J.: Die Hypophyse. HENKE-LUBARSCH' Handbuch für spezielle Pathologie und Histologie, Bd. 8, S. 810. Berlin: Julius Springer **1926**. — KRAUS, F.: Über Kropferz. *Wien. med. Wschr.* **1899**, 416. — *Dtsch. med. Wschr.* **1906 II**, Nr 47. — Funktionswert der Schilddrüse und Kropfproblem. *Wien. klin. Wschr.* **1925 I**, 9. — KUTSCHERA, A. v.: Zur Epidemiologie des Kretinismus. *Österr. San.wes.* **1909**, Nr 41, Beil. — Die Übertragung des Kretinismus vom Menschen auf das Tier. *Wien. klin. Wschr.* **1910 II**, 1593. — Gegen die Wasserätiologie des Kropfes und des Kretinismus. *Münch. med. Wschr.* **1913 I**, Nr 8. — Kropf und Kretinismus, endemische Dystrophie. *Wien. klin. Wschr.* **1926 II**, 741.

LANGHANS, TH.: Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. *Virchows Arch.* **149**, 155 (1897). — LOMBROSO: Ricerche sul cretinismo endemico in alcune parti della Liguria e sui rapporti etiologici del gozzo e del cretinismo. Lettera al Prof. DUJARDIN. *La liguria medica*, **1873**. Nr 10. Zit. bei EWALD.

MAGNUS-LEVY, AD.: Die Therapie des Myxödems. *Ther. Gegenw.*, Febr. **1904**. — Über Myxödem. *Z. klin. Med.* **52**, 201 (1904). — MARINE, D.: Further observations and experiments in goitre in Brook trout. Its prevention and cure. *J. of exper. Med.* **19** (1911). — MARINE, D. and KIMBAL: The prevention of simple goiter in man. *J. Labor. a. clin. Med.* **3** (1917). — *Arch. internat. Chir.* **22** (1918). — *J. amer. med. Assoc.* **73** (1919). — MARINE and LENHART: C. Prevention and treatment of simple goiter. *Atlantic. med. J.* **1922**. — MCCARRISON, R.: Further researches on the etiology of endemic goiter. *Quart. J. Med.*, April **1909**. — The experimental transmission of goiter from man to animals. *Proc. roy. Soc. Lond.* **84** (1911). — The etiology of endemic goiter. *Lancet* **1913 I**. — Die Ätiologie des endemischen Kretinismus, kongenitalen Kropfes und der kongenitalen Parathyreoideaerkrankung. *Lancet* **1914 I**. — Le goitre. *Brit. med. J.*, 7. Juni **1924**. — MCCLENDON and HATHAWAY: Inverse relation between iodine in food and drink and goiter, simple and exophthalmic. *J. amer. med. Assoc.* **82** (1924). — The distribution of iodine with special reference to goiter. *Physiologic. Rev.* **7** (1927). — MCCLENDON and WILLIAMS: Simple goiter as a result of iodine deficiency. *J. amer. med. Assoc.* **80** (1923). — MESSERLI, FR.: Das Problem der Ätiologie des endemischen Kropfes. *Schweiz. med.*



Wschr. 1922 I, 631. — Contribution à l'étude de l'étiologie du goitre endémique. Schweiz. Z. Gesdhpfl. 3, 375 (1923). — MINNICH, H.: Das Kropfherz. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1904.

NAGER: Zur Anatomie der endemischen Taubstummheit. Z. Ohrenheilk. 1917. — Über die endemische Hörstörung und die dabei beobachteten Gehörveränderungen. Schweiz. Rdsch. 1919.

OSWALD, A.: Endemischer Kretinismus, endemisches Myxödem. Schweiz. med. Wschr. 1927 I, 834. — OTTOLENGHI: Il campo visivo nei cretini. Arch. de Lombroso 1893, 256.

PFAUNDLER: Über Syntropie in Krankheitszuständen. Z. Kinderheilk. 30 (1921). — PIGHINI: Ricerche sulla endemia gozzocretinica nelle regioni Veneto-Lombarde e nella Provincia di Reggio-Emilia Rio spez. Freniatr., Vol. 44. 1920. Zit. nach GAMPER-SCHARFETTER.

QUERVAIN DE: Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfformen. Schweiz. med. Wschr. 1923 I, 10. — Endemische Thyreopathie. Klin. Wschr. 1925 I, 721. — Einige Fragen aus der Schilddrüsenphysiologie vom Standpunkt der Schilddrüsenpathologie aus beurteilt. Erg. Physiol. 94 (1925). — Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse mit Berücksichtigung des endemischen Kretinismus. Jena: Gustav Fischer 1926. — QUERVAIN DE u. PEDOTTI: Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung des Kretinismus. Rückblicke und Ausblicke in der Schilddrüsenpathologie. Klinische Beobachtungen über den respiratorischen Grundumsatz. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 39, 415 (1926).

ROESCH: Untersuchungen über den Kretinismus und die Entartung. Erlangen 1884. — ROSE, Ed.: Kropftod. Arch. klin. Chir., 22, 1 (1878).

SAUSSURE, HORACE DE: Voyage dans les Alpes I, p. 421. Neuchâtel 1779. — SCHITTENHELM A. u. WEICHARDT: Der endemische Kropf mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens im Königreich Bayern. Berlin: Julius Springer 1912. — Über den endemischen Kropf in Bayern. Münch. med. Wschr. 1912 II, 2622. — SCHÖNEMANN, A.: Hypophyse und Thyreidea. Virchows Arch. 129, 310 (1892). — SCHOLZ, W.: Über Behandlung des Kretins mit Schilddrüsensubstanz. Kongr. inn. Med. 1902. — Über den Stoffwechsel der Kretinen. Z. exper. Path. u. Ther. 1905, Nr 2. — Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin 1909. — Über Kretinismus. Erg. inn. Med. 3 (1909). — Kretinismus. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von KRAUS-BRUGSCH, Bd. 1, S. 477. 1919. — SCHOLZ u. ZINGERLE: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Kretinengehirne. Z. Heilk. 1906, 57. — SCHWARZ, H.: Untersuchungen über den Erhaltungsumsatz bei Störungen des endokrinen Systems. Klin. Wschr. 1927 I, 799. — SIEBENMANN, F.: Grundzüge der Anatomie und Pathogenese der Taubstummheit. Wiesbaden 1904. — Taubstummheit und Taubstummenzählung in der Schweiz. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1918. — SMITH, E. V. and A. C. BROEDERS: Der Jodgehalt der Schilddrüse. J. amer. med. Assoc. 62, Nr 2 (1914). — STOCCADA, F.: Untersuchungen über die Synchronodosis sphenoopticis und den Ossifikationsprozeß bei Kretinismus und Athyrosis. Beitr. path. Anat. 61, H. 2/3 (1916).

TAUSSIG, L.: Über Kropf und Kretinismus in Bosnien. Wien. klin. Wschr. 1911 II, 1717. — VIRCHOW, R.: Untersuchungen über die Entwicklung des Schädelgrundes. Berlin 1857. — Knochenwachstum und Schädelformen mit besonderer Rücksicht auf Kretinismus. Virchows Arch. 13 (1858). — VOGT: Der Kretinismus. LEWANDOWSKYS Handbuch der Neurologie, Bd. 4, S. 138. Berlin: Julius Springer 1913.

WAGNER-JAUREGG, J.: Über endemischen und sporadischen Kretinismus und dessen Behandlung. Wien. klin. Wschr. 1900 I, 420. — Zur Behandlung des endemischen Kretinismus. Wien. klin. Wschr. 1902 I, Nr 25. — Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz. Wien. klin. Wschr. 1904 II, Nr 30. — Über Myxödem und sporadischen Kretinismus. Wien. med. Wschr. 1906 II, 1273. — Über marinen Kretinismus. Wien. klin. Wschr. 1906 II, 1273. — Myxödem und Kretinismus in Aschaffenburg. Handbuch der Psychiatrie. Leipzig u. Wien 1912. — Versuche über Kropfätiologie. Med. Klin. 1915 I, 465. — Vorbeugung des Kropfes. Wien. med. Wschr. 1923 II, Nr 47. — Kropfprophylaxe durch Vollsatz. Wien. klin. Wschr. 1925 I, 48. — WAGNER, V. u. SCHLAGENHAUFER: Beitrag zur Ätiologie und Pathogenese des endemischen Kretinismus. Leipzig: Franz Deuticke 1910. — WEGELIN, C.: Über die Ossifikationsstörungen beim endemischen Kretinismus und Kropf. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1916, Nr 20. — Das Kropfproblem. Wien. klin. Wschr. 1925 I, 1. — Schilddrüse in HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 1. Berlin: Julius Springer 1926. — WEYGANDT, W.: Weitere Beiträge zur Lehre vom Kretinismus. Würzburg 1904. — WYDLER, A.: Beitrag zur Pathologie der Schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung des endemischen Kretinismus. Histologie der kretinen Struma. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 39, 467 (1926). — WYSS, R. v.: Jodmangel bei Kropf. Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. 23, 365. — Beitrag zur Entwicklung des Skeletts von Kretinen und Kretinoiden. Fortschr. Röntgenstr. 1899/1900, H. 5.

# Parathyreogene Erkrankungen.

## Tetanie.

Von MARTIN NOTHMANN-Leipzig.

### Historisches.

Die ersten Darstellungen des Krankheitsbildes der Tetanie verdanken wir dem Altonaer Arzt STEINHEIM (1830) und dem Franzosen DANCE (1831). STEINHEIM veröffentlichte unter dem Titel „Zwei seltene Formen von hitzigem Rheumatismus“ zwei einschlägige Fälle. DANCE beschrieb unabhängig von STEINHEIM ein Jahr später in einer Arbeit „Observations sur une espèce de tétanos intermittent“ die gleiche Erkrankung. Durch DANCE wurde die Aufmerksamkeit französischer Autoren auf das Leiden gelenkt. TROUSSEAU und CORVISART trugen viel zur Ausgestaltung des Krankheitsbildes bei. Von CORVISART stammt auch der Name Tetanie. Später haben dann deutsche Forscher der Krankheit ihr Interesse in besonderem Maße zugewendet und ihre Symptomatologie erweitert (SKODA, ERB, SCHULTZE, CHVOSTEK d. Ä., FRANKL-HOCHWART). Der erste Hinweis auf den pathogenetischen Zusammenhang zwischen Operationen in der Gegend der Schilddrüse und der Tetanie rührt von N. WEISS her, der im Jahre 1880 an der BILLROTHschen Klinik den Nachweis erbrachte, daß die nach Kropfexstirpationen auftretenden Krämpfe schwere Anfälle von Tetanie darstellen. GLEY (1891) erkannte die Bedeutung der von SANDSTRÖM 1880 entdeckten Nebenschilddrüsen für die Entstehung der Krämpfe. Er konnte zeigen, daß die Entfernung der Beischilddrüsen neben der Schilddrüse bei Kaninchen mit Sicherheit zur Tetanie führt. SANDSTRÖM selbst hielt die von ihm gefundenen Organe für Schilddrüsenewebe, das auf embryonaler Stufe stehen geblieben ist, und auch GLEY glaubte an einen engen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Nebenschilddrüse und zwar in dem Sinne, daß die Nebenschilddrüsen nach Entfernung der Schilddrüse ihre Funktion übernehmen können. Erst A. KOHN wies die anatomische Selbständigkeit der von ihm Epithelkörperchen genannten Nebenschilddrüsen nach. VASSALE und GENERALI zeigten 1896 ihre funktionelle Selbständigkeit durch die Feststellung, daß die Exstirpation der Organe bei Hunden und Katzen Tetanie hervorruft, während die Entfernung der Schilddrüse allein lediglich zum Myxödem führt. Die Lehre, daß die Tetanie auf einer Insuffizienz der Epithelkörperchen beruht und daß die verschiedenen in der menschlichen Pathologie auftretenden Formen von Tetanie eine einheitliche Grundlage besitzen, ist durch die Arbeiten von PINELES, ERDHEIM, JEANDELIZE, BIEDL u. a. bewiesen worden. Von großer Wichtigkeit für die Aufklärung der Pathogenese der Erkrankung waren die Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel der Tetanie, besonders den Calciumstoffwechsel, und über die palliative und therapeutische Wirkung des Calciums bei der experimentellen und menschlichen Tetanie (MACCALLUM und VOGEL, MACCALLUM und VOEGTLIN, ERDHEIM, SALVESEN, DRAGSTEDT, LUCKHARDT), ferner der Nachweis des vermehrten Auftretens gewisser proteinogener

Amine der Guanidinreihe bei Nebenschilddrüsenlosen Hunden und die experimentelle Erzeugung von Tetanie durch Guanidin (NOEL PATON und FINDLAY) und durch Dimethylguanidin (FRANK, STERN und NOTHMANN). Im Jahre 1925 stellte COLLIP aus den Nebenschilddrüsen von Rindern das Hormon der Epithelkörperchen dar, mit dessen Hilfe er die tetanischen Symptome beim Menschen beseitigen und das Leben Nebenschilddrüsenloser Tiere erhalten konnte.

### Begriffsbestimmung.

Das Krankheitsbild der Tetanie ist durch eine Übererregbarkeit des gesamten Nervenapparates charakterisiert, die sich am deutlichsten im tetanischen Anfall, dem meist symmetrischen Auftreten tonischer intermittierender Muskelkrämpfe an den oberen, mitunter auch an den unteren Extremitäten bei freiem Bewußtsein, manifestiert. Fehlen die sinnfälligen Krampferscheinungen, so spricht man von latenter Tetanie. Auch trophische Störungen gehören zu dem Bilde der Erkrankung. Die Tetanie beruht auf einer Unterfunktion der Epithelkörperchen.

### Symptomatologie.

Das charakteristische Symptom der Tetanie ist das Auftreten tonischer Krämpfe an den Extremitäten. Die Krämpfe werden meistens durch Parästhesien und Schmerzen in den Gliedmaßen eingeleitet. Auch Störungen des Allgemeinbefindens wie Kopfschmerzen, Schwindel und ein Gefühl der Abgeschlagenheit gehören zu den Vorboten des Anfalls. Der Krampf beginnt fast immer in den Fingern, geht von hier aus auf die oberen Armmuskeln über und pflanzt sich dann auf die unteren Extremitäten fort, wo meistens die Zehen zuerst betroffen werden. Fast immer sind beide Körperhälften in gleicher Weise ergriffen, nur in seltenen Fällen beschränken sich die Anfälle auf eine Seite. Vorzugsweise werden bestimmte Muskelgruppen der Beugemuskulatur vom Krampf befallen, und zwar nach BEHRENDT und FREUDENBERG diejenigen Muskeln am stärksten, die in der Ruhelage verkürzt sind. Dadurch bilden sich sehr charakteristische Kontrakturstellungen der krampfenden Extremität aus. Die Grundphalangen der Finger sind in den Metakarpophalangealgelenken leicht gebeugt, die Finger selbst sind gestreckt. Der Daumen ist leicht opponiert, adduziert und fest gegen die anderen Finger gepreßt. Sogar Dekubitalgeschwüre werden bei lang anhaltenden Krämpfen durch den Druck des Daumens gegen die übrigen Finger beobachtet. CHVOSTEK sah nach dem Abklingen der Krämpfe eine Lähmung der vom Nervus ulnaris versorgten Muskeln infolge mechanischer Läsion durch die abnorme Handstellung. Der Daumenballen ist ganz hart. Das Handgelenk ist leicht dorsalflektiert. Die Haltung der Hand ähnelt nach dem Vergleiche TROUSSEAU'S der Handstellung des Geburtshelfers beim Eingehen in die Vagina. Seltener werden die Finger zur Faust geschlossen und der Daumen vorgestreckt oder die Finger in sämtlichen Gelenken überstreckt. Wenn sich die Krämpfe auf den Unter- und Oberarm ausdehnen, so wird das Ellenbogengelenk leicht gebeugt und der Oberarm fest an den Rumpf adduziert. Diese Haltung erinnert an die eines aufwartenden, die Pfötchen gebenden Hundes und wird deswegen Pfötchenstellung genannt. Die Krämpfe an den unteren Extremitäten, die bei Erwachsenen verhältnismäßig seltener beobachtet werden als bei Kindern, äußern sich in einer starken Plantarflexion und Supination des Fußes bei gleichzeitiger Beugung der Zehen. Die große Zehe ist stark adduziert und nach der Sohle zu gekrümmt. Hüft- und Kniegelenke befinden sich in einem Zustande tonischer Streckung. Oft sind auch die Adductoren an den Krämpfen beteiligt, so daß die Beine stark aneinander gepreßt



erscheinen. Die Bevorzugung der distalen Teile der Extremitätenmuskulatur durch die Krämpfe hat zur Bezeichnung Carpopedalspasmen geführt. Rumpf-, Nacken- und Bauchmuskulatur werden nur selten von den Krämpfen betroffen. Hingegen ist eine Beteiligung der Gesichtsmuskulatur häufiger. Die Spannung der Muskeln gibt dem Gesicht den eigenartigen Ausdruck, den man als Tetaniegesicht (UFFENHEIMER) bezeichnet hat. Nach UFFENHEIMER spielen bei seiner Ausbildung psychische Momente eine wesentliche Rolle, vor allem die Angst vor neuen Anfällen, daneben auch echte Spasmen. Die Lippen sind zusammengekniffen, die Stirn ist in Falten gelegt, die Augen sind starr auf den Untersucher gerichtet. Der Mund ist oft leicht zugespitzt, so daß von einer Fischmaulstellung gesprochen wird. Das übrige Gesicht ist maskenhaft starr. UFFENHEIMER sieht das Tetaniegesicht als Ausdruck eines gesteigerten Tonus der Gesichtsmuskulatur, besonders des *Musc. orbicularis oris*, des *Musc. zygomaticus* und *risorius* an. Auch Lidkrämpfe und Masseterenkrämpfe sind beobachtet worden. Die Spasmen der *Mm. genio-* und *hypoglossi* führen zu Gähnkrämpfen. Zungenkrämpfe und Sprachstörungen, wie sie von JAKSCH beschrieben worden sind, Krämpfe der äußeren und inneren Augenmuskeln, die einen Strabismus bedingen können (KUNN), sowie isolierte Zwerchfellkrämpfe gehören zu den Seltenheiten.

Bei Kindern sind Krämpfe im Bereiche der Kehlkopfmuskulatur häufig. Sie führen zu respiratorischen Störungen und stellen ein prognostisch sehr ernstes Symptom dar. In zweierlei Formen können sie auftreten, als Stimmritzen- oder Glottiskrämpfe und als Anfälle von Apnoe. Beide beruhen auf einer Übererregbarkeit des Atemzentrums. Beim Glottiskrampf, dem Laryngospasmus, ist die Inspiration erschwert oder sogar gesperrt infolge eines krampfhaften Glottisschlusses. Löst sich der Glottisschluß wieder, so kommt das Kind allmählich zu sich. Bei lange anhaltendem Laryngospasmus kann der Kranke jedoch im Anfall ersticken. Die Gefahr ist dann besonders groß, wenn die Anfälle periodenweise wiederkehren. Seltener ist die expiratorische Apnoe. Das von ihr befallene Kind sinkt plötzlich um, wird blau, der Puls verschwindet. Löst sich der Krampf nicht nach kurzer Zeit, so tritt der Tod an einem akuten Kollaps ein. Nach den Untersuchungen von MASSLOW sind bereits leichte Hautreize beim tetanischen Kind imstande, Krämpfe der Atemmuskeln, die bald in der Inspiration, bald in der Expiration auftreten, auszulösen.

Übrigens ist auch beim Erwachsenen der Laryngospasmus keine seltene Erscheinung und kommt bei der Tetania parathyreopriva, bei der Arbeiter-tetanie und auch bei chronisch rezidivierenden Formen vor (PINELES). Bei der Dimethylguanidintoxikose der Katzen ist er ganz regelmäßig zu beobachten (FRANK, STERN und NOTHMANN).

Neben den tonischen Krämpfen werden in verschiedenen Muskelgebieten, vor allem im Bereiche der Muskulatur des Gesichtes und der oberen Extremitäten, fasciculäre Muskelzuckungen beobachtet. Besonders vor dem Beginne eines tonischen Muskelkrampfes stellt sich ein solches Wogen und Flimmern in den Muskeln ein. Es gleicht dem Muskelflimmern, das bei parathyreopriven Tieren regelmäßig auftritt, vollständig.

Die schweren Formen der Erkrankung zeigen außer den tonischen Krämpfen noch klonische Zuckungen cerebraler Genese. Das Sensorium ist bei diesen Zuständen meist frei. Bei der experimentellen Dimethylguanidintoxikose ist die Kombination von tonischen und klonischen Krämpfen die Regel.

In den hochgradigsten Fällen des Leidens nehmen die tonisch-klonischen Krämpfe vollständig den Charakter echter epileptischer Anfälle an und beherrschen das ganze Krankheitsbild. Als Eclampsia infantum bilden die von den motorischen Zentren der Hirnrinde ausgehenden klonischen Krämpfe mit

Bewußtseinsverlust eine besondere Erscheinungsform der Säuglingstetanie. Auch beim älteren Kinde kommen sie vor. THIEMICH hat sie als Spätekklampsie beschrieben. Die klonischen Rindenkrämpfe mit und ohne Bewußtseinsverlust fehlen aber auch beim Erwachsenen nicht. Besonders bei der parathyreopriven Tetanie können sich schwerste halb- oder doppelseitige epileptische Anfälle mit Bewußtseinsverlust und Fehlen der Pupillenreaktion entwickeln. Nach den Untersuchungen von REDLICH kommt die Epilepsie aber bei allen Formen der Tetanie vor. Bald treten zu den klonischen Zuckungen typische tetanische Krämpfe in Händen und Füßen, bald löst ein tetanischer Anfall einen eben beendeten epileptischen Anfall ab, bald geht ein tetanischer Anfall unmittelbar in einen epileptischen Anfall über. Epileptische Anfälle bei gleichzeitigem Bestehen von Übererregbarkeitszeichen und trophischen Störungen sind nach FRANK als Tetaniesymptom aufzufassen.

Die tonische Phase des epileptischen Anfalles kann bei der Tetanie große Selbständigkeit gewinnen. ELSÄSSER hat diesen Zustand als Tetanus apnoicus geschildert. Man hat ihn früher nicht scharf vom Laryngospasmus getrennt. Doch ist nicht der Glottiskrampf das Ausschlaggebende, sondern der Krampf der gesamten Körpermuskulatur, besonders der Inspirationsmuskeln. Nackenstarre, Opisthotonus, Krampf der Interkostalmuskeln und des Zwerchfells charakterisieren das Bild und führen zu einem vollständigen Stillstand der Atmung. Der Krampf kann sich wie ein epileptischer Anfall nach 20—30 Sekunden lösen, oder das Herz versagt infolge Sauerstoffmangels (FRANK, FREUDENBERG). Bei der parathyreopriven Tetanie werden die gleichen Anfälle beobachtet.

Der Verlauf der Krampfanfälle ist vielgestaltig. In den meisten Fällen sind ausschließlich die oberen Extremitäten betroffen, während an den unteren Extremitäten lediglich Parästhesien auftreten, ohne daß es zu ausgesprochenen Spasmen kommt. Manchmal ist nur eine Körperseite beteiligt, manchmal nur eine einzelne Extremität. FRANKL-HOCHWART, CURSCHMANN, H. FREUND, REDLICH, SPIEGEL, KEHRER haben solche seltenen Fälle von Hemitetanie beschrieben. Die Krämpfe beginnen, wie bereits oben erwähnt, immer an den distalen Teilen und schreiten dann proximal vorwärts. Auch bei dem einzelnen erkrankten Individuum ist der Verlauf der Krämpfe nicht immer gleichmäßig: neben dem Befallensein der oberen und unteren Extremitäten sowie der übrigen Körpermuskulatur bei schweren Attacken kommen leichte, rasch vorübergehende Krämpfe vor, aber auch, besonders bei der kindlichen Tetanie, auf einzelne Muskeln beschränkte Krämpfe.

Fast immer sind die Krämpfe mit Schmerzen verbunden, wenigstens beim Erwachsenen, bei Kindern scheinen die Empfindungsstörungen weniger ausgesprochen zu sein. Ihrem Charakter nach sind es, wie ich in Selbstversuchen durch Hyperventilation beobachten konnte, stechende und ziehende Schmerzen, die in die distalen Enden der Extremitäten hineinschießen und sich beim Versuche, die Spasmen zu lösen, noch verstärken.

Auch das vegetative Nervensystem zeigt im Stadium des akuten Tetanieanfalles Zeichen eines abnormen Erregungszustandes (FALTA, EPPINGER, RUDINGER, KAHN, IBRAHIM). Die pharmakologische Prüfung mit Adrenalin und Pilocarpin führt zu außerordentlich starken Reaktionen: rasche Blutdrucksteigerung, Verstärkung und Beschleunigung der Herzaktion, Kontraktion der Hautgefäße, akute Exacerbation des tetanischen Zustandes nach Adrenalin, abnormer Schweißausbruch und Speichelfluß, Tränenfluß, Wallungen nach dem Kopf, abnorme Steigerung der Magensaftsekretion, Durchfälle, Urindrang und ebenfalls tetanische Krämpfe nach Pilocarpin.

Ebenso sind klinisch die Symptome eines gesteigerten Tonus des vegetativen Nervensystems zu erkennen. Im Bereiche des Digestionstraktes sind sie von

FALTA eingehend beschrieben worden. Er fand spastische, sanduhrförmige Einziehungen des Magens, hochgradige Pyloruskrämpfe mit akuter Magen-erweiterung und Hypersekretion, eine abnorm rasche Entleerung des Magens und Diarrhöen. Bei der Kindertetanie beobachtete FINKELSTEIN Oesophagismus und IBRAHIM ebenfalls Pylorusspasmen. Auch spastische Obstipation und Krämpfe der Rectummuskulatur und des Sphincter ani externus mit intensiver Gasauftreibung des Leibes können auftreten (KOEPE, IBRAHIM). Harnverhaltung infolge eines Spasmus des Sphincters der Blase sah IBRAHIM.

Erscheinungen von seiten des Respirationsapparates kommen bei der Tetanie ebenfalls vor. In schweren Fällen ist die Atmung beschleunigt. Zwischen- und unregelmäßige Atempausen auftreten, die von vollkommenem Stillstand der Atmung unterbrochen werden. Die Folge ist starke Dyspnoe und Cyanose. Diese Störungen werden meist mit Kramp fzuständen des Zwerchfells erklärt.

Auf spastische Zustände der Bronchialmuskulatur führt LEDERER die von ihm beschriebene Bronchotetanie zurück. Der tetanische Bronchospasmus verläuft mit Fieber, Dyspnoe und Cyanose unter dem Bilde einer Lungenentzündung. Über einzelnen Teilen der Lunge findet sich Dämpfung, Bronchialatmen, auch Rasselgeräusche sind zu hören. Die Differentialdiagnose gegenüber der Pneumonie soll durch das Röntgenbild ermöglicht werden. Es zeigt eine hauchdünne Verschleierung des befallenen Lungengebietes, die diffus ohne scharfe Grenze in das Bereich der normalen Lunge übergeht. Die Ursache der Verschleierung ist eine Atelektase des Lungengewebes infolge eines Bronchialkrampfes. Die Prognose ist ungünstig. Beim Erwachsenen sind ähnliche Fälle, die auf Calcium gut angesprochen haben, von H. CURSCHMANN beschrieben worden. Veränderungen des Atemtypus (FINKELSTEIN, IBRAHIM) und Dyspnoe (FALTA) werden nach KASSOWITZ ebenfalls durch einen Krampf der Bronchialmuskulatur hervorgerufen.

Im akuten Stadium der Tetanie besteht eine Labilität der Herzaktion mit Neigung zur Tachykardie. Die Töne an der Spitze sind dann oft klappend, der zweite Pulmonalton ist häufig akzentuiert (FALTA). Das Herz kann erheblich erweitert sein. Im Elektrokardiogramm wurde eine niedrige R-Zacke und eine abnorm hohe Nachschwankung gefunden (SCHIFF). Den plötzlichen Tod tetaniekranker Kinder ohne Laryngospasmus führt IBRAHIM auf eine Tetanie des Herzens durch Vagus- oder Sympathicuserregung zurück. Angiospastische Erscheinungen und Neigung zu Schweißausbrüchen sind im tetanischen Anfall häufig.

Der Musculus ciliaris sowohl wie der Sphincter pupillae sollen an den tonischen Krämpfen teilnehmen können. Eine vorübergehende Pupillendifferenz (FEER, ESCHERICH), eine träge Pupillenreaktion (FUCHS, IBRAHIM) bzw. eine Pupillenstarre (FINKELSTEIN, IBRAHIM) sind ebenfalls beobachtet worden. Krämpfe der Augenmuskulatur mit spastischem Strabismus, spastischer Myosis und Augenliderkrämpfe, die mit dem Sistieren der tetanischen Erscheinungen aufhörten und mit Exacerbationen wiederkamen, sah GROSSMANN und faßte sie als Zeichen eines Reizzustandes des Nervus oculomotorius auf.

Bemerkenswert ist das Auftreten von Ödemen an Hand- und Fußrücken bei längere Zeit bestehenden Carpopedalspasmen. Aber auch an anderen Körperstellen kommen wassersüchtige Anschwellungen leichten Grades vor. Nach FREUDENBERG sind die Ödeme nicht Folge der Krampfhaltung, sondern ihr gleichgeordnet. Die Stoffwechselstörungen, die zum tetanischen Krampfanfall führen, sind auch die Ursache für die Ödeme.

Die Wärmeregulation ist gestört. In akuten Fällen der Erkrankung kann die Körpertemperatur nicht unerheblich erhöht sein (v. JAKSCH). Injektionen



von Substanzen, die sonst kein Fieber erzeugen, können während einer Tetanie-attacke zu Temperaturanstiegen führen (FALTA).

Die Dauer der Krämpfe ist Schwankungen unterworfen. Meistens beträgt sie  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde. Doch halten die Spasmen auch mehrere Stunden an, klingen aber gelegentlich bereits nach wenigen Minuten und sogar Sekunden ab.

Die tetanischen Anfälle können auftreten, ohne daß eine besondere Ursache als auslösendes Moment nachzuweisen ist. Manchmal schließen die ersten Erscheinungen jedoch an ein körperliches Trauma oder an einen psychischen Insult an. Oft genügt bereits der Versuch, gewisse Muskelgruppen zu bewegen, um in ihnen einen Krampfanfall auszulösen, so können z. B. die Hände, beim Versuch zu schreiben, zu krampfen beginnen. Bei manchen Kranken setzen die Krämpfe ein, wenn die Hände feinere Arbeit verrichten müssen und gleichzeitig eine gewisse Anstrengung bei der Arbeit notwendig ist. Ich selbst habe öfters gesehen, daß Kranke bei der Untersuchung mit dem elektrischen Strom von einem Anfall befallen wurden. Im Tierversuch genügt oft ein kräftiges Schlagen auf den Tisch zur Auslösung eines heftigen Krampfausbruches.

Der Zusammenhang zwischen gewissen Hantierungen und dem Auftreten der Krämpfe zeigt sich bei den Erscheinungen, die als Intentionskrämpfe bezeichnet werden. Der Kranke kann die geschlossene Faust nicht sofort wieder öffnen. Beim Offenhalten des Mundes mit vorgestreckter Zunge tritt ein schmerzhafter Krampf auf, der das Schließen des Mundes für einige Zeit unmöglich macht. Eine meiner Patientinnen konnte einen fest angepackten Besen nur mit großer Mühe wieder loslassen. Haben die Krämpfe aufgehört, so bleibt in den Muskeln ein sehr unangenehmes Gefühl der Spannung zurück. Myotonische Reaktionen bei der Prüfung mit dem galvanischen und faradischen Strom sind von FR. SCHULTZE beschrieben worden.

Die tonischen Krämpfe sind das wichtigste Symptom des Leidens. Daneben bestehen noch eine Reihe anderer charakteristischer Merkmale, die als pathognomonische Zeichen der Übererregbarkeit des Nervensystems anzusehen sind. Zu ihnen gehört das TROUSSEAU'sche Zeichen, das Auftreten der typischen Geburtshelferstellung der Hand nach Umschnürung des Oberarms mit einer elastischen Binde oder nach einem anhaltenden kräftigen Druck in der Gegend des Sulcus bicipitalis internus. Das Phänomen ist bisher bei keiner anderen Nervenerkrankung beobachtet worden.

Das TROUSSEAU'sche Zeichen steht an der Grenze zwischen manifester und latenter Tetanie. Bei der latenten Tetanie ist es häufig nicht nachzuweisen. Wird es auslösbar, so ist mit dem baldigen Auftreten eines akuten tetanischen Anfalles zu rechnen. In schweren Fällen der Erkrankung genügt bereits eine Kompression von einigen Sekunden, um das Phänomen auszulösen. Oft muß aber die Umschnürung des Oberarmes mehrere Minuten lang ausgedehnt werden, bis der Krampf sich einstellt. In selteneren Fällen habe ich das TROUSSEAU'sche Zeichen erst auftreten sehen, wenn die Bindenkompression bereits mehrere Minuten entfernt war. Die gleichen Spasmen in der Armmuskulatur werden hervorgerufen, wenn der senkrecht in die Höhe gehaltene Arm stark gezogen wird (POOL'sches Phänomen). Auch von anderen Körperstellen aus kann durch Druck ein Krampf ausgelöst werden. Nach Abschnürung der Oberschenkelmuskulatur treten Streckkrämpfe im Kniegelenk bei extremer Supinationsstellung des Fußgelenkes auf. BECHTEREW rief durch Druck in die Supraclaviculargegend Zwerchfellkrämpfe hervor. Ein dem POOL'schen Phänomen analoges Zeichen hat H. SCHLESINGER beschrieben und als Beinphänomen bezeichnet: Wird das im Kniegelenk gestreckte Bein im Hüftgelenk stark gebeugt, so entwickeln sich nach kurzer Zeit ebenfalls tonische Spasmen in der Beinmuskulatur, die zu einer maximalen Streckung des Kniegelenkes und Supinationsstellung des Fuß-

gelenkes führen. Den Streckkrämpfen gehen Parästhesien und Schmerzen voraus. Auch durch Wärme- und Kältereize werden, ähnlich wie durch den Druck auf die Nervenstämme, Krämpfe und Parästhesien ausgelöst (KASHIDA, H. CURSCHMANN).

Der Mechanismus des TROUSSEAU'schen Zeichens ist noch umstritten. TROUSSEAU selbst hat das nach ihm benannte Phänomen zum ersten Male beobachtet, als er einem Tetaniekranken, den er zur Ader lassen wollte, eine Stauungsmanschette anlegte. Er sah ebenso wie später auch THIEMICH in ihm einen rein peripheren Vorgang, der ohne Beteiligung des Zentrums zustande kommt und die Folge der Reizung der motorischen Nerven durch Druck auf die Nervenstämme bzw. durch Ischämie oder venöse Hyperämie ist. Demgegenüber hat FRANKL-HOCHWART an den freigelegten Nerven parathyreoidektomierter Tiere gezeigt, daß lediglich die Reizung der Nerven im Sulcus bicipitalis das TROUSSEAU'sche Phänomen erzeugt, während stärkste Kompression der Blutgefäße es nicht auszulösen vermag. Aus diesen Experimenten zog FRANKL-HOCHWART jedoch nicht den Schluß, daß das Phänomen sein Zustandekommen der Übererregbarkeit der motorischen Nerven verdankt. Er faßte vielmehr das TROUSSEAU'sche Zeichen als einen pathologischen Reflex auf, weil er es auch durch Druck auf den Handknöchel auslösen konnte und weil er bei der Auslösung des Phänomens auf der einen Seite Krämpfe auch am nicht umschnürten Arm auftreten sah. Auch SCHLESINGER ist für die Reflexnatur des TROUSSEAU'schen Phänomens eingetreten mit der Begründung, daß das Phänomen nur an den gemischten Nerven und nicht am rein motorischen Facialis ausgelöst werden könne und daß bei lebhaftem Facialisphänomen sich durch direkten Druck auf den Nervenstamm niemals ein Krampf der Gesichtsmuskulatur erzeugen lasse, der erwartet werden müßte, wenn die mechanische Übererregbarkeit die eigentliche Ursache für das Zustandekommen des Krampfphänomens wäre. Weiterhin hat TEZNER darauf hingewiesen, daß sich beim SCHLESINGER'schen Phänomen gelegentlich auch die Femoralismuskulatur beteiligt, obgleich der Zug lediglich am Nervus ischiadicus ausgeübt wird.

Schließlich geht aus den elektromyographischen Untersuchungen von H. SCHÄFFER hervor, daß der Rhythmus des spastischen Muskels völlig dem Rhythmus der Muskelzuckungen gleicht, welcher dem willkürlich bewegten Muskel und dem Muskeltetanus eigentümlich ist. SCHÄFFER fand nämlich Aktionsstromstöße vom 50er Rhythmus und schloß daraus, daß die Erregung, die den Dauerkrampf erzeugt, von den Zentralorganen ausgeht. Die Versuche zeigen, daß das TROUSSEAU'sche Phänomen ein reflektorischer Vorgang ist und daß ihm nicht nur eine Übererregbarkeit der motorischen Nerven, sondern auch eine Übererregbarkeit spinaler Zentren und eine Erhöhung der zentralen Reflexerregbarkeit zugrunde liegt (BAUER, FALTA). Diesen Auffassungen gegenüber stehen Untersuchungen von FREUDENBERG und BEHRENDT, die nach Ausschaltung sämtlicher motorischer und sensibler Nervenfasern durch Novocainisierung des Brachialplexus oder Vereisung der Nervenstämme das TROUSSEAU'sche Phänomen weiterhin auftreten und es nur nach Durchschneidung der peripheren Nervenstämme schwinden sahen. Sie schließen daraus, daß der Spasmus nicht auf dem Wege der motorischen Bahnen innerviert wird, sondern daß es sich beim TROUSSEAU'schen Phänomen um eine tonische Kontraktion handelt, die ihre Impulse auf parasymphathischen Bahnen im Sinne FRANKS erhält. Bereits SCHÄFFER war für eine tonische Komponente des Phänomens eingetreten. Elektromyographische Untersuchungen von FREUDENBERG und DITTLER haben weiterhin ergeben, daß nach Ausschaltung der nervösen Leitungsbahn durch Novocain keinerlei Saitenschwankungen bei maximal starkem Spasmus auftreten. Das TROUSSEAU'sche Phänomen wäre demnach



eine tonische Kontraktur ohne Aktionsstrom. In späteren Versuchen von FREUDENBERG und LÄWEN wurden jedoch die Spasmen bei der experimentellen Phosphattetanie nach Novocainisierung des Nervus ischiadicus und des Nervus femoralis vermißt und damit der Auffassung FREUDENBERG's die wesentlichste Stütze entzogen. Deshalb halte ich auch an der Auffassung fest, daß die Erregung, die beim TROUSSEAU'schen Phänomen den Dauerkampf erzeugt, von den Zentralorganen ausgeht und daß dem TROUSSEAU'schen Phänomen ein reflektorischer Vorgang zugrunde liegt.

Das konstanteste Symptom der Tetanie, welches nicht nur während der akuten Manifestationen der Erkrankung vorhanden ist, sondern gerade in ihrem stummen Stadium regelmäßig nachgewiesen werden kann, ist die elektrische Übererregbarkeit der motorischen Nerven gegenüber dem galvanischen Strom. Sie ist zuerst von ERB beim Erwachsenen beschrieben worden und hat daher den Namen des ERB'schen Phänomens erhalten, hat aber ihre scharf präzisierte Fassung erst durch Untersuchungen von THIEMICH und MANN bei der kindlichen Tetanie erfahren. Es sind zwar die Schwellenwerte für alle Glieder der Zuckungsformel erniedrigt, charakteristisch jedoch ist die unverhältnismäßig starke Erniedrigung der Reizschwelle für die Öffnungszuckungen. Die Anodenöffnungszuckung ist bei erheblich niedrigerer Stromstärke auszulösen als die Anodenschließungszuckung, und die normalerweise außerordentlich schwer auslösbare Kathodenöffnungszuckung ist bei stark herabgesetztem Schwellenwert mit leichter Mühe erhältlich. Weiterhin ist auch der Kathodenschließungstetanus bereits bei niedriger Amperezahl auslösbar. Der Anodenschließungstetanus und der Anodenöffnungstetanus treten bei niedrigen Werten auf, und selbst der Kathodenöffnungstetanus ist bei verhältnismäßig geringer Stromstärke erzielbar. Die Prüfung wird im allgemeinen beim Erwachsenen am Nervus ulnaris, beim Kinde am Nervus medianus oder peroneus ausgeführt. Man bedient sich hierzu einer STINTZING'schen Normalelektrode, die als differente Elektrode auf den Nervenreizpunkt aufgesetzt wird, während die indifferente Elektrode an der Brust befestigt wird. Die Normalwerte an dem Nervus ulnaris bewegen sich, wie ich in mehr als 1000 Einzeluntersuchungen an Erwachsenen festgestellt habe, von 0,6—1,8 MA für die KSZ., von 1,5—4,0 MA für die ASZ., von 2,5—5,0 für die AÖZ., von 5,0—8,0 für den KSTe., für die KÖZ. meistens über 8,0 MA. Bei der Tetanie werden die einzelnen Glieder der Zuckungskurve bei erheblich niedrigeren Stromstärken auslösbar. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, daß sich bereits die Normalwerte, wie aus den obigen Zahlen hervorgeht, in verhältnismäßig großen Differenzen bewegen. Es ist daher durchaus möglich, daß ein bei einem Patienten gefundener Wert noch innerhalb der normalen Variationsbreite liegt, für das betreffende Individuum jedoch bereits eine Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit bedeutet. Die KSZ. kann bereits bei 0,1 MA ausgelöst werden, die ASZ. zwischen 0,5 und 1,0. Der Wert für die AÖZ. sinkt und wird niedriger als der für die ASZ. Den KSTe. sah ich bei einer Stromstärke von 1,5—2,5 MA auftreten, die KÖZ. ebenfalls oft bei Werten unter 2,5 MA. Ist der KSTe. bei niedrigen Werten zu erzielen, so kann die Beobachtung der KÖZ. dadurch außerordentlich erschwert werden, da die Lösung des Tetanus leicht mit der Öffnungszuckung verwechselt wird. Bei der Tetanie des Kindes ist das ERB'sche Phänomen fast noch wichtiger als bei der Erkrankung der Erwachsenen. Ausschlaggebend für die elektrische Übererregbarkeit ist nach THIEMICH das Absinken der KÖZ. auf Werte unter 5 MA. PIRQUET und ESCHERICH unterscheiden zwei Grade von Übererregbarkeit. Bei leichteren Graden sinkt die AÖZ. unter 5 MA — anodische Übererregbarkeit, bei stärkerer Übererregbarkeit ist die KÖZ. unter 5 MA auszulösen — kathodische Übererregbarkeit. Bei der elektrischen Prüfung



muß darauf geachtet werden, daß man sich bei der Reizerzeugung von Null allmählich auf die erforderliche Reizhöhe einschleicht, um wenige Zehntel Milliampere über sie hinausgeht und dann langsam wieder die Stromstärke absinken läßt, bis eben eine Zuckung auftritt. Wird sofort auf hohe Reizwerte eingeschaltet, so treten Schmerzen auf, Abwehrbewegungen setzen ein, und die Untersuchung kann unmöglich gemacht werden. Auch die faradische Erregbarkeit ist häufig gesteigert, jedoch bei weitem nicht so konstant wie die galvanische Erregbarkeit.

Das ERBSche Phänomen ist, wie übrigens alle Tetaniesymptome, großen Schwankungen unterworfen. Im akuten Anfall ist es am stärksten ausgeprägt, im Latenzstadium ist es weniger deutlich ausgesprochen. In ganz vereinzelt Fällen soll es auch gänzlich fehlen können. Ich habe das ERBSche Phänomen bei der akuten wie bei der latenten Tetanie niemals vermißt. Der Grad der Steigerung der Erregbarkeit ist an symmetrischen Nerven im allgemeinen gleich. Auch hier soll es Ausnahmen geben. FRANKL-HOCHWART hat bei einer Halbseitentetanie Steigerung der elektrischen Erregbarkeit nur auf einer Seite beobachtet. PHEPS fand, daß die elektrische Übererregbarkeit nach dem Abnehmen der Kompressionsbinde zur Auslösung des TROUSSEAUSchen Phänomens besonders deutlich wurde, vor allem für die KÖZ., auch ohne daß es zur Geburtshelferstellung der Hand kommt. Ich konnte diese Befunde bestätigen, beobachtete jedoch auch bei normalen Menschen eine KÖZ. unter 5,0 kurze Zeit, nachdem die Kompressionsbinde am Oberarm gelöst war.

BECHTEREW hat als Erregungsreaktion eine Erscheinung beschrieben, die darin besteht, daß sich die elektrische Erregbarkeit während jeder Untersuchung steigerte, so daß ein KSTe. bereits bei einer Stromstärke auftrat, die zu Beginn der Untersuchung nur eine KSZ. ausgelöst hatte.

Als Zeichen elektrischer Übererregbarkeit ist auch das Hampelmannphänomen aufzufassen (PETERS). Setzt man die Anode bei einer Stromstärke von 3—4 MA auf die Brust und die Kathode auf das Rückgrat in Höhe des 5.—7. Halswirbels, so treten bei jedem Stromschluß in den beiden oberen Extremitäten blitzartige Zuckungen auf, welche an die Zuckungen eines Hampelmannes, der an einer Schnur gezogen wird, erinnern.

BOURGUIGNON bestimmte die Chronaxie bei der Tetanie. Er fand, daß die Rheobase bei tetanischen Anfällen sinkt, während die Chronaxie steigt. Auf dem Höhepunkt der Muskelkontraktion wird auch das Maximum der Abweichung erreicht. Bei der latenten Tetanie wechseln die Chronaxiewerte sehr stark. Der Tetaniemuskel ist in dieser Beziehung in seinem Verhalten dem glatten Muskel ähnlich, der auch eine verlangsamte Chronaxie besitzt. Bei der Ausheilung der Tetanie werden Rheobase und Chronaxiewerte wieder normal.

Zu den charakteristischen Symptomen der Tetanie gehört weiterhin die mechanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven (CHVOSTEK sen.). Sie ist an zahlreichen Nervenstämmen nachweisbar, zeigt sich jedoch am häufigsten im Bereiche der vom Nervus facialis versorgten Muskeln. Beim Beklopfen des Facialisstammes am Foramen stylo-mastoideum oder am oberen Pol der Parotis vor dem Gehörgang direkt über dem Kiefergelenk treten im Gebiete des Facialis blitzartige Zuckungen von verschiedener Intensität auf. Bei der stärksten Ausprägung dieses Übererregbarkeitsphänomens, die als Chvostek I bezeichnet wird, sind sämtliche Äste des Nerven einschließlich des Stirnastes beteiligt. Ein leichtes Streichen des Fingers oder des Perkussionshammers über den Facialisstamm vermag in diesen Fällen bereits die Muskelkontraktionen auszulösen (SCHULTZESches Phänomen). Bei geringerer Übererregbarkeit treten die Zuckungen nur im Gebiete der Nasenflügel und des Mundwinkels auf (Chvostek II) oder sogar nur im Gebiete des Mundwinkels (Chvostek III).

Von dem eben beschriebenen CHVOSTEKSchen Zeichen ist das Facialisphänomen zu unterscheiden, welches durch Beklopfen der Gegend in der Mitte zwischen Jochbogen und Mundwinkel erhalten wird. Von dieser Stelle aus sind die Zuckungen viel leichter auszulösen. In der Literatur werden die beiden Phänomene häufig nicht voneinander getrennt. Das CHVOSTEKSche Zeichen ist ein Zeichen wirklicher mechanischer Übererregbarkeit, das Facialisphänomen ist ein Reflex vom Trigeminus auf den Facialis. Das Facialisphänomen hört auf, wenn bei intaktem Nervus facialis durch Leitungsunterbrechung des Trigeminus der Reflexbogen gestört wird (VAN DER ELST).

Das CHVOSTEKSche Zeichen ist bei der Tetanie außerordentlich häufig. Nur in seltenen Fällen fehlt es dauernd, ist aber in seiner Intensität starken Schwankungen unterworfen. Lediglich das Auftreten von Chvostek I und die Auslösbarkeit des Phänomens durch Bestreichen der Wange ist für die Diagnose der Tetanie verwendbar. Denn die geringeren Grade mechanischer Nervenübererregbarkeit, insbesondere aber Chvostek III, kommen bei zahlreichen anderen Erkrankungen vor, bei Fällen von Hysterie, Neurasthenie, Epilepsie, bei Erschöpfungszuständen, die mit großem Wasserverlust einhergehen (CURSCHMANN), bei schwerem Diabetes (FALTA), bei Enteroptose (MAGER), besonders aber bei der Lungentuberkulose (H. SCHLESINGER, FRANKL-HOCHWART). Sogar auch bei sonst völlig gesunden Individuen ist Chvostek III zu beobachten. Andererseits bleibt das CHVOSTEKSche Zeichen bei vielen Tetaniekranken nach dem Verschwinden aller übrigen Symptome noch nachweisbar. Auffällig ist auch, daß zu Zeiten von Tetanieepidemien das Phänomen häufig bei Menschen gefunden wird, die sonst keine Zeichen der Erkrankung bieten, so daß FRANKL-HOCHWART in dem Zeichen das Symptom einer „forme fruste“ der Tetanie erklickte. Diese Anschauung geht in der Beurteilung der Bedeutung des CHVOSTEKSchen Zeichens für die Tetanie zu weit. In jedem Falle aber spricht das Persistieren des Zeichens nach Verschwinden der übrigen Tetanieerscheinungen und sein gehäuftes Auftreten gerade bei Tetanieepidemien für den engen Zusammenhang auch der leichten Formen mechanischer Übererregbarkeit mit der Tetanie.

Bei Kindern ist das CHVOSTEKSche Zeichen weniger konstant und wegen des Schreiens der Kinder auch schwerer auslösbar (ESCHERICH). Hingegen sind die Übererregbarkeitsphänomene an anderen Nerven oft sehr ausgeprägt. Wird z. B. der Nervus peroneus an der Außenseite des Unterschenkels unterhalb des Fibulaköpfchens bei entspannter Haltung des Fußes beklopft, so tritt eine Hebung des lateralen Fußrandes unter Abduktion des Fußes auf (LUSTSches Zeichen). Wird der Nervus radialis an der Streckseite des Oberarmes etwas unterhalb der Mitte mit dem Perkussionshammer beklopft, so führt die ganze Hand eine Dorsalflexion aus. Reizung des Nervus ulnaris neben dem Olecranon löst eine Beugung der Hand im Handgelenk und eine Beugung der oberen Fingerglieder aus. Schließlich sei noch erwähnt, daß auch die Zuckung des Musculus quadriceps femoris, die man bei der Tetanie erhält, wenn man die Vorderseite des Oberschenkels handbreit über dem Knie mit dem Hammer leicht schlägt, nach ESCHERICH nicht ein Muskelphänomen darstellt, sondern auf einer Übererregbarkeit des Nervus femoralis beruht.

Neben der mechanischen Übererregbarkeit der motorischen Nerven besteht auch eine Steigerung der direkten mechanischen Muskeleerregbarkeit. Die idiomuskuläre Zuckung, die rasche Kontraktion des Muskels nach einer mechanischen Reizung, ist bei der Tetanie besonders lebhaft, und der idiomuskuläre Wulst, die streifen- oder höckerförmige Zusammenziehung der an den Reizort grenzenden Muskelpartie, ist besonders deutlich ausgeprägt und bleibt viel länger bestehen als beim gesunden Menschen. Experimentell konnten die gleichen Beobachtungen

nach intramuskulärer Injektion von Physostigmin gemacht werden (FRANK und NOTHMANN). Am stärksten ist dieses Verhalten der Muskulatur bei den verschiedenen Formen der Myotonie ausgeprägt. Hier pflegt sich die Muskelverdickung 10—30 Sekunden zu erhalten. SCHULTZE hat eine Reihe von Fällen beschrieben, bei welchen die Tetanie mit einer myotonischen Reaktion verbunden war. Allerdings hat SCHIEFERDECKER hierbei schwere Veränderungen am Muskel festgestellt.

Eine besondere Form der mechanischen Übererregbarkeit der Muskulatur zeigt sich an der Zunge. Das Beklopfen der Zunge ruft an der Stelle des Reizes regelmäßig eine für längere Zeit bestehende Delle hervor. Durch mehrfaches Beklopfen kann man die Zunge so formen wie der Bildhauer den Ton (SCHULTZE). Auch PHLEPS hat dieses SCHULTZESCHE Zungenphänomen in schweren Fällen der Erkrankung regelmäßig gefunden.

Die sensiblen Nerven zeigen ebenfalls eine Übererregbarkeit gegen mechanische und elektrische Reize (HOFFMANNsches Zeichen). Das Beklopfen der Nervenaustrittspunkte, z. B. des Trigeminus, verursacht auffallend starke Schmerzen und Parästhesien und eine ungewöhnliche Ausbreitung dieser Empfindungen im Bereiche des gereizten Nerven. Bei der Reizung mit dem elektrischen Strom machte HOFFMANN die gleichen Beobachtungen. Die Intensität der Empfindung verläuft parallel mit der Zuckungsformel für den galvanischen Strom. Am Nervus supraorbitalis sah HOFFMANN bereits eine Kathodenschließungsempfindung bei 0,2 MA auftreten gegenüber 1,0 MA in der Norm. Auch für Reize mit dem faradischen Strom besteht eine Überempfindlichkeit.

CHVOSTEK jun. wies die Übererregbarkeit der Sinnesnerven für den galvanischen Strom nach. Am Nervus acusticus sah er bereits bei Strömen von 2,5 MA eine Kathodenschließungsempfindung bzw. eine Kathodenschließungsdauerempfindung auftreten. FRANKL-HOCHWART zeigte, daß für die Geschmacksempfindung eine gleichartige Übererregbarkeit besteht. Eine gesteigerte Empfindlichkeit des Sehnerven konnte er nicht nachweisen. BOENHEIM stellte bei einigen Tetaniekranken einen gesteigerten calorischen Nystagmus fest und schloß aus dieser Beobachtung auf eine Übererregbarkeit des Nervus vestibularis.

Das Verhalten der Sehnenreflexe ist bei der Tetanie im allgemeinen normal. Im akuten Stadium der Erkrankung sind die Reflexe in vereinzelt Fällen herabgesetzt, sie können sogar gänzlich fehlen. Andererseits kommt aber auch eine Steigerung der Reflexe vor.

Eine Herabsetzung der Muskelkraft wird besonders nach Krampfanfällen beobachtet. Es können sich sogar ausgesprochene Paresen einstellen. Aber auch in anfallfreien Zeiten ist die motorische Kraft der Kranken oft erheblich gemindert. Schon in Ruhe besteht häufig das Gefühl einer starken Muskelmüdigkeit. Bei körperlicher Arbeit ermüden Tetaniekranke viel rascher als Gesunde. Die Schwäche erstreckt sich nicht nur auf die meist von den Krämpfen befallenen oberen Extremitäten, sondern sie betrifft auch die Beine, in seltenen Fällen auch die Becken- und Lendenmuskulatur. Dann kann der Gang watschelnd werden wie bei der progressiven Muskeldystrophie. PHLEPS hat mehrfach eine bleibende, mäßig starke Ptosis mit Erschwerung des Blickes nach oben gesehen. Auch vereinzelte Fälle von isolierter Muskelparese und Muskelatrophie wurden beobachtet (FRANKL-HOCHWART). Bei der parathyreopriven Tetanie der Affen und bei der experimentellen Dimethylguanidintoxikose sind ebenfalls ähnliche Schwächezustände und Paresen zu finden.

Von besonderem Interesse sind die bei der Tetanie, besonders bei ihren chronischen Formen, auftretenden trophischen Störungen. Sie betreffen ausschließlich ektodermale Gebilde, Linse, Zahnschmelz, Haut, Haare und Fingernägel.



Die ersten Beobachtungen über das Zusammentreffen von Star und Tetanie stammen von MEINERT und BERNHARDT. Doch hielten die Autoren das Vorkommen der Krankheitserscheinungen bei den gleichen Individuen für zufällig. Erst WITTENDORFER lenkte die Aufmerksamkeit durch den Bericht über einige Fälle von juvenilem Star bei tetaniekranken Menschen auf den Zusammenhang zwischen Linsentrübungen und der Erkrankung. PETERS hat dann den Beweis erbracht, daß die Linsentrübungen echte Tetaniesymptome sind und nicht Folgeerscheinungen der Rachitis, wie früher vielfach angenommen worden war. Die Kataraktbildung kommt sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern vor. Am häufigsten tritt sie nach Epithelkörperschädigungen bei Strumaoperationen und bei der Graviditätstetanie auf. Doch findet sie sich auch bei den anderen Formen der Tetanie (PINELES). Ihre Entwicklung geht häufig sehr rasch vor sich. Die für die Tetanie charakteristische Form der Linsentrübung ist der Schichtstar, die *Cataracta perinuclearis*, bei älteren Individuen wird auch ein Corticalstar beobachtet. Nicht immer handelt es sich um grobe Trübungen, die das Sehen erheblich beeinträchtigen. Oft bestehen nur vereinzelte randständige, zarteste, strich- und punktförmige Trübungen in typischer perinukleärer Anordnung, die keine Sehstörungen machen (PHLEPS). Die Pupille muß sehr stark erweitert werden, um sie überhaupt sichtbar werden zu lassen. Die Untersuchungen von PHLEPS über latente Tetanie mit Exacerbationen in früher Kindheit ergeben in auffällig vielen Fällen einen Schichtstar. Er stellt gelegentlich das einzige dauernde Zeichen einer vor vielen Jahren überstandenen Tetanie dar (PHLEPS). Zwei meiner Patienten, die im Anschluß an eine Strumaoperation vorübergehend an Tetanie erkrankten, zeigten bei einer kurz nach den ersten Anfällen unternommenen augenärztlichen Untersuchung eine doppel-seitige *Cataracta perinuclearis*, die nicht die geringste Sehstörung gemacht hatte.

Die Auffassung, daß die Linsentrübungen als Folge von Krämpfen im Ciliarmuskel und dadurch bedingte Störungen der Ernährungszufuhr zur Linse auftreten, ist verlassen. PETERS nimmt an, daß degenerative Veränderungen des Ciliarepithels die chemische Zusammensetzung der intraokularen Flüssigkeit ändern und daß dadurch die Ernährung der Linse, besonders ihrer zentralen Schichten, leidet. Die Linsenveränderungen beginnen mit Schrumpfungsvorgängen am Linsenkern, denen sich Lücken- und Tröpfchenbildung in verschiedenen Schichten anschließen. Ungeklärt bleibt, ob die Änderung der chemischen Zusammensetzung der intraokularen Flüssigkeit lediglich auf einer Konzentrationsänderung schon normalerweise vorhandener organischer oder anorganischer Substanzen beruht oder auf dem Auftreten neuer Produkte des gestörten intermediären Stoffwechsels.

Im Tierexperiment wurde das Auftreten von Linsentrübungen bei der Tetanie ebenfalls beobachtet. Bei der chronisch verlaufenden parathyreoopriven Tetanie der Ratte sah ERDHEIM regelmäßig Kataraktbildung. Auch die Befunde POSSEKS an den Augen von Ratten mit chronischer Tetanie ergaben Linsentrübungen, während bei ektomierten Hunden die Starbildung nicht mit Sicherheit festzustellen war. Später berichtete EDMUNDS über das häufige Vorkommen von Katarakt bei Hunden nach Epithelkörperchenentfernung. Die Befunde am Auge der Ratte wurden von HIROISHI, am Auge des Hundes von SIEGERIST bestätigt. IVERSEN sah bei verschiedenen Tierarten mit chronischer Tetanie schichtstarähnliche Bildungen.

Von großer Bedeutung sind die Zahnveränderungen. Man hat sie früher für Folgeerscheinungen der Rachitis gehalten. FLEISCHMANN hat den Beweis erbracht, daß sie auf die Tetanie zurückzuführen sind. Bei der Rachitis fand FLEISCHMANN eine außerordentliche Verbreiterung der Zone des unverkalkten Dentins, bei der Tetanie Defekte im Schmelzüberzug der Zähne, Schmelz-

hypoplasien. Sind die Schmelzhypoplasien stark ausgeprägt, so bilden sie horizontal verlaufende Furchen, die in das Gebiß, besonders in die Schneide- und Eckzähne, eingemeißelt erscheinen. Manchmal finden sich nur feine, wellige Linien oder auch reihenförmig aneinandergelagerte becher- oder napfförmige Vertiefungen. Bei Exacerbationen der Tetanie treten erneut Furchen auf, so daß sie in mehrfachen Reihen übereinander liegen können. FLEISCHMANN stellte fest, daß die Zahnschmelzdefekte immer nur an denjenigen Zähnen nachgewiesen werden konnten, die zur Zeit der Erkrankung gerade in Entwicklung begriffen waren, so daß nicht einzelne Zähne, sondern die Zähne der gleichen Bildungsperiode die Schmelzhypoplasien zeigen. Auch von anderer Seite wurde über gleichartige Beobachtungen berichtet. So beschreibt SPIEGEL einen Kranken, dessen erste tetanische Anfälle am Ende des 2. Lebensjahres aufgetreten waren und später 8 Jahre hindurch exacerbierten. Hier weisen auch nur die Zähne mit späterer Entwicklungsperiode der Krone Schmelzhypoplasien auf. FALTA und KAHN fanden an Schneide- und Eckzähnen Schmelzdefekte bei einem Kinde, das bereits in den drei ersten Lebensjahren an Tetanie gelitten hatte und erst im 3. Lebensjahr an einer Rachitis erkrankte. Die Untersuchungen FLEISCHMANNs entsprechen den Studien ERDHEIMS über die Störung der Zahnbildung bei der Tetanie der Ratten. 6—10 Wochen nach der Operation zeigen sich an der Vorderfläche der Nagezähne erhebliche Veränderungen im Schmelz und Dentin: Unterbrechungen im Schmelz, Hineinwachsen des frei zu Tage liegenden Epithels in das Bindegewebe des Alveolarperiosts, Atrophie des inneren Schmelzepithels, Vergrößerung der Interglobularräume und mangelnde Verkalkung des wachsenden Gewebes. Transplantation von Epithelkörperchen führt wieder zu normaler Entwicklung der Zähne. FREUDENBERG lehnt jede Beziehung zwischen Schmelzdefekten und Tetanie ab. Nach seiner Ansicht hat sich die Lehre von den Tetaniezähnen aus einer unerlaubten Übertragung von biologisch unvergleichbaren Versuchen an den Nagetierzähnen der Ratte auf den Menschen und aus der Unkenntnis des gesetzmäßigen Zusammenhanges von kindlicher Tetanie und Rachitis entwickelt.

Die Nägel werden brüchig und rissig und zeigen Querrfurchen und Wälle. Es kann zu Nagelbetteiterungen kommen, die zu einer Abstoßung der Nägel führen. Im anfallsfreien Stadium der Tetanie erneuern sich die Nägel wieder. Das Haar neigt zum Ausfall, wächst jedoch auch rasch wieder nach. In der Literatur sind eine Reihe von chronisch rezidivierenden Fällen der Erkrankung beschrieben, in denen bei fast jeder Exacerbation Haare und Fingernägel trophische Störungen zeigten, die nach dem Abklingen der tetanischen Erscheinungen wieder verschwanden (HOFFMANN).

Über trophische Störungen der Haut berichten NYARY, NATHAN und BETH. In den Fällen von NATHAN und BETH kam es zu Substanzverlusten an den Endphalangen einzelner Finger. Dermatosen sind wiederholt beschrieben worden, so das Auftreten eines Herpes femoralis (BLOCH, HOCKE), einer Urticaria (EISELSBERG), von Pemphigus, Ekzemen und von Chloasmaflecken (EWALD). Gelegentlich finden sich auch Pigmentierungen anderer Art. In allen diesen Fällen handelt es sich lediglich um Sekundärererscheinungen, die in keinen direkten Beziehungen zur Tetanie stehen.

Daß bei schwersten tetanischen Anfällen Bewußtseinsverlust auftreten kann, wurde bereits erwähnt. Auch ausgesprochene seelische Erkrankungen können sich entwickeln, besonders bei der parathyreopriven Tetanie. FRANKL-HOCHWART beobachtete halluzinatorische Verwirrheitszustände. In leichteren Fällen findet sich Zerstreuung, erhöhte Ablenkbarkeit, Abnahme der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses, Reizbarkeit, Unruhe und Schlafbedürfnis (KRAEPELIN, S. FISCHER).

FALTA und KAHN fanden im akuten Stadium der idiopathischen Tetanie Veränderungen des Blutbildes im Sinne einer Polyglobulie. Bereits FR. MÜLLER, KUCKEIN und FLEINER hatten bei der Magentetanie eine Polyglobulie beobachtet. FLEINER bezog sie auf die Wasserverarmung des Organismus, die zu einer Eindickung des Blutes führt. Für die idiopathische Tetanie ist diese Erklärung nicht zugänglich. Deshalb nehmen FALTA und KAHN auch an, daß die Polyglobulie ihre Ursache in Gefäßkrämpfen hat, die durch eine Übererregung der Ganglien ausgelöst werden. Während sehr heftiger Krämpfe wurde von ihnen auch eine erhebliche Leukocytose mit deutlicher Lymphocytose beobachtet. Nach dem Abklingen des Anfalles traten wieder normale Leukocytenwerte auf.

Die Stoffwechselveränderungen bei der Tetanie sind, insoweit sie den Eiweiß- und den Mineralstoffwechsel betreffen, von außerordentlicher Bedeutung. Der Fett- und der Kohlehydratstoffwechsel zeigt weniger ausgeprägte Störungen.

Der Grundumsatz ist im anfallfreien Stadium normal (LÖFFLER). Untersuchungen über den Grundumsatz bei der chronischen Tetanie liegen nicht vor. In den von FALTA und KAHN beobachteten Fällen von rezidivierender Tetanie war der Grundumsatz erhöht. Jedoch bestanden hier gleichzeitig Erscheinungen von Hyperthyreoidismus. Im akuten Stadium der Erkrankung ist der Calorienverbrauch erheblich gesteigert.

Bei länger bestehender chronischer Tetanie stellt sich eine fortschreitende Abmagerung ein, auch bei Kranken, die nicht unter starken Krämpfen leiden. Das Fettpolster schwindet vollständig (FRANKL-HOCHWART). Bei der parathyreopriven Tetanie und der Guanidintetanie ist die Gewichtsabnahme sehr erheblich. Eingehende Untersuchungen über den Gesamtstoffwechsel fehlen noch.

Der Blutzucker bei der idiopathischen menschlichen Tetanie ist normal. Im akuten Stadium der Erkrankung trat in den Untersuchungen von FALTA und RUDINGER nach Adrenalin keine Glykosurie auf, während das Adrenalin im abklingenden Stadium eine deutliche glykosurische Wirkung zeigte.

Im Tierversuch ist nach der Parathyreoidektomie die Assimilationsgrenze für Zucker stark herabgesetzt, sowohl im vollentwickelten Krampfstadium (R. HIRSCH) wie auch dann, wenn keine manifeste Tetanie besteht (EPPINGER, FALTA und RUDINGER, EDMUNDS). Bei der menschlichen Tetanie besteht die Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker nicht (EPPINGER, FALTA und RUDINGER).

Nach UNDERHILL und BLATHERWICK soll nach Thyreoparathyreoidektomie der Blutzucker absinken. Doch sind diese Angaben nicht zutreffend (HASTINGS und MURRAY, FRANK, HARING und KÜHNAU). Hingegen fällt bei der Guanidintetanie der Blutzucker erheblich (WATANABE, FRANK, NOTHMANN und WAGNER).

Störungen im intermediären Eiweißstoffwechsel kommen regelmäßig vor. Die Ammoniakausscheidung im Harn ist im akuten Stadium der menschlichen Tetanie gesteigert. Die Aminosäurefraktion ist meistens normal, der Peptid-N ist beträchtlich vermehrt (FALTA und KAHN). Im chronischen Stadium der Tetanie gehen diese Veränderungen wieder zurück. Auch bei der parathyreopriven Tetanie der Hunde wurden die gleichen Veränderungen im Eiweißstoffwechsel festgestellt (MACCALLUM und VOEGTLIN).

Von großer Bedeutung ist das Auftreten von proteinogenen Aminen im Blut und Harn, die sich von den Aminosäuren ableiten und durch Dekarboxylierung aus ihnen entstehen. W. F. KOCH hat im Harn von parathyreoidektomierten Hunden toxische Amine wie Histamin, Cholin, vor allem aber die Körper der Guanidingruppe, das Guanidin, das Methyl- und das Dimethylguanidin, nachgewiesen. BURNS und SHARPE fanden im Harn bei latenter Kindertetanie 0,38 mg, bei manifester Kindertetanie 0,58 mg Guanidin pro Liter gegenüber



0,12 mg Guanidin pro Liter bei normalen Kindern. Auch bei Hunden nach Parathyreoidektomie fanden die Autoren eine erhebliche Steigerung des Guanidins im Harn. In den Faeces tetaniekranker Kinder stellte SHARPE eine bedeutende Steigerung der Guanidinausscheidung fest. Mit verbesserter Methodik fanden später FINDLAY und SHARPE, NATTRASS und SHARPE, FRANK und KÜHNAU erheblich größere Mengen dieser Amine im Harn. FRANK und KÜHNAU bestimmten bei 2 Fällen von schwerer parathyreopriver Tetanie, die im Anschluß an eine Strumaoperation entstanden war, 0,93 g bzw. 1,4 g Guanidin im Tagesharn.

Auch im Blute tritt eine erhebliche Vermehrung der normalerweise nur in Spuren vorhandenen Guanidine auf. KÜHNAU fand im Blute bei idiopathischer Tetanie 10,4 mg-%, bei parathyreopriver Tetanie 4,3 mg-% Guanidin. Nach der Thyreoparathyreoidektomie beim Hund werden die Guanidine im Blute ebenfalls in stark vermehrten Mengen nachweisbar. Die negativen Ergebnisse anderer Autoren (GREENWALD, RAIDA und LIEGMANN) haben ihre Ursache in einer fehlerhaften Methodik (KÜHNAU).

Von besonderer Wichtigkeit sind die Störungen des Mineralstoffwechsels bei der Tetanie. Im Vordergrund steht hier der Kalkstoffwechsel. Der Calciumgehalt des Blutes ist sowohl bei der idiopathischen menschlichen Tetanie wie auch bei der parathyreopriven Tetanie des Tieres regelmäßig herabgesetzt. Der normale Calciumspiegel des Blutes liegt zwischen 9 und 11 mg-%. Im akuten Stadium der Tetanie sinkt der Calciumspiegel auf 7 mg-% und darunter. Während der Krampfanfälle bestimmte ich den Calciumgehalt des Serums mit 4,5—7 mg-%. Bei der chronischen Tetanie fand ich meistens Calciumwerte von 7—9 mg-%. Auch im Serum tetaniekranker Kinder ist die Verminderung des Ca-Gehaltes des Serums ein konstant anzutreffendes Symptom (HOWLAND und MARRIOTT), das auch im Latenzstadium nicht verschwindet. Nach der Exstirpation der Epithelkörperchen beim Hunde sinkt der Calciumgehalt des Blutes, der normalerweise zwischen 9 und 11,5 mg-% liegt, auf niedrigere Werte ab. Bei 7 mg-% treten regelmäßig tetanische Anfälle auf (MACCALLUM und VOEGTLIN). FRANK, KÜHNAU und HARING fanden nach der Operation eine Gesamtverminderung des Calciums bis zu 50%. Im chronischen Stadium stellt sich das Calcium auf einen konstanten Mittelwert ein.

Der Kalk findet sich im Blute in dreierlei Form: als freies Ca-Ion, als nicht dissoziiertes Kalksalz und als kolloidale Ca-Eiweißverbindung. Neben der Verringerung des Gesamtkalkgehaltes besteht insbesondere eine Verminderung der Ca-Ionen (TRENDELENBURG und GOEBEL). Daß bei der Kalkverarmung nach Parathyreoidektomie lediglich das Absinken des ionisierten Calciums von Bedeutung ist, wird von GÜNTHER und HEUBNER bestritten. Das Gehirn von an Tetanie verstorbenen Kindern wurde sehr kalkarm gefunden (QUEST). Die Versuche, durch Kalkbilanzen eine Kalkverarmung des Organismus festzustellen, haben keine wesentlichen Resultate ergeben. Das Verhältnis des durch den Harn ausgeschiedenen Kalks zu dem durch den Darm ausgeschiedenen ist bei der Tetanie zugunsten des letzteren verschoben.

PINCUS, PETERSON und KRAMER haben das Serumcalcium von Tetaniekranken durch Ultrafiltration zu fraktionieren versucht und festgestellt, daß 2—3 mg-% durch die Membran hindurchgehen, während von Gesunden und Nephritikern 5—6 mg-% filtrieren. KLINKE hat diese Resultate bestätigt.

Der Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphor ist bei der Tetanie vermehrt (ELIAS, WEISS, HASTINGS und MURRAY). Der Urinphosphor zeigt eine Verminderung bis zu 14% des Ausgangswertes. Der Quotient  $\frac{\text{Blut P}}{\text{Urin P}}$  ist erhöht, d. h. es besteht demnach eine Phosphorretention (GROSS und UNDERHILL).

Mit Eintritt des Latenzstadiums der Erkrankung sinkt der Phosphorspiegel nicht zur Norm.

Auch der Kaliumgehalt des Blutes steigt nach der Epithelkörperchenexstirpation an. Für die kindliche Tetanie ist ebenfalls eine Erhöhung des Kaliumwertes festgestellt (GROSS und UNDERHILL). Der Magnesiumgehalt des Blutes bei der Tetanie ist normal oder leicht vermindert (SCHOLTZ, SJOLLEMA und SEEKLES).

TISDALL, KRAMER und HOWLAND untersuchten das Verhältnis von Natrium und Kalium zu Calcium und Magnesium bei tetanischen Kindern. Als Mittelwert von 6 verschiedenen Fällen fanden sie einen Natriumgehalt von 327 mg-%, einen Kaliumgehalt von 24,9 mg-%, einen Calciumgehalt von 5,8 mg-% und einen Magnesiumgehalt von 2,1 mg-% im Blute, d. h. der Natriumgehalt war ungefähr normal, ebenso der Gehalt an Magnesium, der Calciumgehalt war erheblich vermindert, der Gehalt an Kalium erheblich vermehrt. Der Quotient

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}, \text{ der bei normalen Kindern mit } 27,6 \text{ bestimmt wurde} = \frac{340 + 19,5}{10,5 + 2,5}$$

steigt bei tetanischen Kindern fast auf das Doppelte  $\frac{327 + 24,9}{5,8 + 2,1} = 44,5$ .

Die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes sinkt nach der Parathyreoid-ektomie, es tritt eine Alkalose des Blutes ein, die erst nach dem Einsetzen der Krämpfe in eine Acidose umschlägt (CRUIKSHANK).

Kombinationen der Tetanie mit Symptomen, die auf eine Funktionsstörung anderer endokriner Drüsen als der Epithelkörperchen hinweisen, kommen vor, wenn sie auch nicht gerade häufig sind. Im akuten Stadium der Erkrankung oder im Anschluß daran beobachteten FALTA und KAHN eine gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse mit diffuser Schwellung des Organes, Tachykardie, Schweißausbruch, Tremor und Temperaturanstieg. CHVOSTEK sah lediglich bei degenerierten Kropfträgern nach dem Abklingen des ersten tetanischen Anfalls eine Zunahme der nervösen Erscheinungen. FRANKL-HOCHWART beschrieb bei einer Reihe von Fällen mit chronischer Tetanie leichte myxödematöse Symptome. FALTA meint, daß sich die Zeichen der Schilddrüseninsuffizienz in den Fällen von FRANKL-HOCHWART erst im Anschluß an eine Steigerung der Schilddrüsentätigkeit ausgebildet haben. In jedem Falle ist die Kombination von Tetanie und Morbus Basedow wenig beobachtet. Anhaltspunkte für die Annahme eines kausalen Zusammenhanges zwischen den beiden Erkrankungen bestehen nicht.

Die Kombination von Tetanie mit organischen Nervenleiden ist selten. Bei Syringomyelie (HOCHHAUS), Poliomyelitis (DETERMANN), Meningitis (ESCHERICH) und Hirntumoren (ERDHEIM und FRANKL-HOCHWART) ist das Auftreten von echten tetanischen Anfällen beschrieben worden. CURSCHMANN sah Tetanie bei einer infantilen Pseudobulbärparalyse, MARTINI und ISSERLIN beobachteten eine Tetanie bei einer akuten Chorea. In allen diesen Fällen handelt es sich wohl nur um ein zufälliges Zusammentreffen zweier unabhängig voneinander auftretender Erkrankungen bei dem gleichen Individuum.

Das gleichzeitige Vorkommen von Tetanie und Rachitis ist besonders bei Kindern häufig und wird in der pädiatrischen Literatur außerordentlich viel diskutiert. Schon ELSÄSSER hat darauf hingewiesen, wie oft eine schwere Kraniotabes bei tetanischen Manifestationen beobachtet werden kann. Bei zahlreichen kindlichen Tetaniefällen begegnet man Symptomen eines floriden rachitischen Prozesses (ESCHERICH). Nur ganz junge Säuglinge oder Kinder vom 2. Lebensjahr ab lassen beim Vorhandensein tetanischer Zeichen bei genauer röntgenologischer Untersuchung die für eine Rachitis charakteristischen Knochenveränderungen vermissen. GyÖRGY sieht in der Rachitis und der

infantilen Tetanie nur zwei verschiedene Phasen einer übergeordneten Stoffwechselstörung. Bei der Besprechung der Pathogenese der Tetanie soll auf die Frage Rachitis und Tetanie noch weiter eingegangen werden.

Auch bei der Spätrachitis sind tetanische Symptome eine häufige Begleiterscheinung (SCHÜLLER). BITTORF sah in zwei Fällen von Spätrachitis das Auftreten tetanischer Anfälle. Die mechanische Erregbarkeit war fast regelmäßig erhöht. Ich habe gemeinsam mit WEIL eine große Zahl von Kranken mit Rachitis tarda der Breslauer orthopädischen Klinik untersucht und sehr oft das CHVOSTEKsche Phänomen (I—III) und auch das ERBSche Zeichen positiv gefunden. In mehreren Fällen war auch das TROUSSEAU'sche Phänomen auszulösen.

Über das Zusammentreffen von Tetanie und Osteomalacie wird ebenfalls öfters berichtet (BAUER, HECKER, SCHULTZE, SCHÖNBORN, SCHLESINGER). Mechanische und elektrische Übererregbarkeit der motorischen und sensiblen Nerven bei der Osteomalacie ist häufig (H. SCHLESINGER). Hingegen gehören tetanische Anfälle zu den Seltenheiten. GYÖRGY glaubt, daß auch der Osteomalacie und der idiopathischen Tetanie die gleichen Stoffwechselstörungen zugrunde liegen.

FREY und ORZECOWSKI fanden bei 19 Fällen von Otoklerose 11mal eine latente Tetanie. Nachuntersuchungen von ROCH konnten die Ergebnisse von FREY und ORZECOWSKI nicht bestätigen. Wahrscheinlich handelte es sich bei den Mitteilungen von FREY und ORZECOWSKI um Zufallsbefunde, da ihre Patienten aus Tetaniegegenden stammten (ROCH). LEICHER stellte bei 75% seiner Fälle von Otoklerose eine Herabsetzung der Blutcalciumwerte fest, deutet sie aber nicht als Zeichen einer Tetanie. Allerdings setzt LEICHER die normalen Werte für das Blutcalcium zu hoch an, wenn er sie mit 10,6—12 mg-% angibt.

### Pathologische Anatomie.

Die an den Epithelkörperchen bei der Tetanie erhobenen anatomischen Befunde sind nicht einheitlich. Am eingehendsten erforscht ist die Tetanie der Kinder, die Obduktionsbefunde anderer Tetanieformen sind spärlich. ERDHEIM sah bei der histologischen Untersuchung der Epithelkörperchen von Kindern, die zu Lebzeiten an einer Tetanie gelitten hatten, in mehreren Fällen ausgesprochene Blutungen oder deren Residuen und brachte sie in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung. Unter ERDHEIM's Leitung stellte YANASE an einem umfangreichen Material fest, daß Epithelkörperchenblutungen bei Kindern unerwartet häufig vorkommen. Bei der Untersuchung von 89 Fällen fand er 33mal Blutungsherde. Von besonderem Interesse ist aber, daß sämtliche Kinder unter einem Jahre, die eine galvanische Übererregbarkeit der Nerven gezeigt hatten, auch Blutungen in den Epithelkörperchen aufwiesen. Bei Kindern jenseits des ersten Lebensjahres bestanden nur noch Reste von Blutungen oder normale histologische Verhältnisse. In diesen Fällen spricht aber das Fehlen von Blutungen oder von Pigment nicht gegen eine frühere Blutung, weil nach den Untersuchungen ERDHEIM's und YANASE's über das Schicksal der Blutungsherde Blutkörperchen und Pigment auch wieder vollständig verschwinden können. Auch STRADA stellte in 4 Fällen von manifester Kindertetanie Hämorrhagien in den Epithelkörperchen fest. Besonders wichtig sind die gründlichen Untersuchungen von HABERFELD. Er fand in 7 Fällen von Tetanie 6mal Blutungen, im 7. Falle eine auffallende Kleinheit der Epithelkörperchen und faßte die Blutung ebenso wie ERDHEIM und YANASE als Folge eines Geburtstraumas oder einer Geburtsasphyxie auf. Den Zeitpunkt ihrer Entstehung verlegte er deshalb auch in den Beginn des postfetalen Lebens. Durch Resorption kommt



sie wieder zum Verschwinden. Die Blutungen schädigen die Epithelkörperchen nicht allein durch eine Gewebszertrümmerung, sondern auch nach ihrer Resorption durch eine Beeinträchtigung ihres Wachstums. Sie führen zu einer Hypoplasie der Drüsen, die in einer Kleinheit der Organe sichtbar zum Ausdruck kommen kann. So erklärt sich auch der Widerspruch, daß die Tetanie nicht zur Zeit der frischen Blutung, also kurz nach der Geburt auftritt, sondern in einer Lebensperiode, in welcher die Blutungsherde bereits in vollster Resorption begriffen oder sogar schon völlig verschwunden sind. Die Blutung schafft lediglich eine Unterwertigkeit der Epithelkörperchen. Ein Versagen tritt erst im Augenblicke der verstärkten Beanspruchung auf.

Blutungen in den Epithelkörperchen bzw. in Resorption begriffene Blutungsherde wurden auch noch von einer Reihe anderer Autoren beobachtet (BRANDENSTEIN, PLAZOTTA, POLLINI, MÖLLER, HERXHEIMER).

Diesen Befunden gegenüber stehen eine Reihe von Untersuchungen, in denen bei Tetaniefällen keine Blutungen festzustellen waren, und auch solche, in denen zwar Blutungen bestanden, aber keine Zeichen von Tetanie. So berichten SCHIFFER und RHEINDORF, BLISS, JÖRGENSEN an einem kleinen Material über das Fehlen von Blutungen in den Epithelkörperchen bei der Kindertetanie. AUERBACH, GROSSER und BETKE, vor allem aber HARTWICH kommen auf Grund ausgedehnter Untersuchungen zu negativen Resultaten. AUERBACH fand unter 10 Fällen von manifester Tetanie 8mal Blutungen, aber auch bei 13 Kindern mit normaler Nervenerregbarkeit konnte er 8mal Blutungsherde feststellen. GROSSER und BETKE erhoben bei 16 Kindern mit Tetanie nur 4mal den Befund frischer Blutungen und bei 25 Vergleichskindern ohne Tetanie 10mal eine Blutung oder Blutpigment. HARTWICH sah bei 9 von 12 Tetaniekindern weder Blutungen noch Blutpigment und irgendwelche histologische Veränderungen. Bei zahlreichen anderen Kindern ohne Tetanie sah er sowohl frische wie auch ältere Blutungsherde.

Gegenüber diesen negativen Befunden ist zu sagen, daß sie zum Teil einer strengeren Kritik nicht standhalten, weil nicht immer eine sichere Tetanie vorgelegen hat und weil die histologische Technik nicht ausreichend war. Vor allem, und das gilt besonders auch gegenüber den Ergebnissen von HARTWICH, waren die untersuchten Kinder meistens älter als 1 Jahr. In diesem Alter können nach den Arbeiten von ERDHEIM und YANASE die Blutungen und die Pigmentreste bereits wieder verschwunden sein. Schließlich werden Blutungen in den Epithelkörperchen nur dann zu einer Tetanie führen, wenn sie zu Wachstumsstörungen des Organes und zu einem Mangel an funktionstüchtigem Gewebe Veranlassung geben.

Die anatomischen Erfahrungen bei der Tetanie der Erwachsenen sind noch sehr gering. HABERFELD fand bei der histologischen Untersuchung eines Falles von Schwangerschaftstetanie alle vier Epithelkörperchen verändert. In zwei Epithelkörperchen sah er Narben mit Zeichen von Parenchymschwund und Bildung kleiner Cysten in der Umgebung, im 3. Epithelkörperchen Rundzelleninfiltrate. Das vierte Epithelkörperchen war hochgradig atrophisch. KEHRER fand bei einer Graviditätstetanie nur ein einziges Epithelkörperchen, das durch eine Blutung fast völlig zerstört war.

Bei der Magentetanie wurden von MACCALLUM, ERDHEIM, KINNICUT und HARTWICH normale Epithelkörperchen gefunden. HABERFELD sah in drei Fällen schwere Veränderungen dieser Organe und zwar einmal hydropische Degeneration der Hauptzellen mit Bildung kleiner Erweichungsherde, zweimal eine hochgradige Hypoplasie der Epithelkörperchen. PRÖSCHER und DILLER sahen in einem Falle schwere Blutungen und Atrophie, WIRTH in 3 Fällen ebenfalls Atrophie, Narben und degenerative Veränderungen.

Aus den bisher vorliegenden Befunden an den Epithelkörperchen bei der Tetanie geht hervor, daß zumindestens für die Kindertetanie Blutungen und die aus ihnen resultierende Hypoplasie des Organes als charakteristisch gelten müssen. Aber auch für die übrigen chronischen Tetanieformen kommt ein Zurückbleiben der Epithelkörperchen im Wachstum im Anschluß an während der Geburt entstandene Parenchymblutungen in Betracht.

Untersuchungen des Zentralnervensystems sind von ZAPPERT ausgeführt worden. Er fand degenerative Veränderungen an den Vorderwurzeln, in der grauen Substanz der Vorderhörner und in der Medulla oblongata, die mit schwarzen Punkten wie übersät waren. Nach THIEMICH kommen solche Veränderungen bei allen kachektischen Zuständen von Säuglingen vor. Eine hämorrhagische Pachymeningitis in der Ausdehnung der Hals- und Lendenanschwellung, eine Neuritis der motorischen Wurzeln, hauptsächlich im Verlauf derselben längs des Ganglion spinale, und eine Entzündung des Ganglion im Bereich des 6.—8. Halswirbels und des 1.—3. Lendenwirbels hat PETERS in zahlreichen Fällen beobachtet. Es handelt sich jedoch um keine für die Tetanie charakteristische Besonderheiten des Zentralnervensystems.

MACCALLUM, EDMUNDS, BLUM und MARX fanden im Zentralnervensystem tetanischer Tiere Veränderungen regressiver Natur an den Ganglienzellen. URECHIA und ELEKES stellten in der Rinde, vor allem aber im Corpus striatum, der Substantia nigra und im Linsenkern regressive Veränderungen und Wucherungen des Gliagewebes mit Hyperämie fest. Die Untersuchung des Zentralnervensystems einer an einer Guanidintetanie eingegangenen Katze, die HENNIG auf meine Veranlassung ausführte, ergab eine diffuse starke Schädigung der Ganglienzellen in der Großhirnrinde mit Anschwellung und Abrundung der äußeren Formen, blassem und körnig-krümeligem Aussehen der färbbaren Teile und geblähtem Kern. Die Glia zeigte vorwiegend progressive Veränderungen, Vergrößerung und Aufhellung des Kerns, Vermehrung der zelligen Elemente, die Pia Gefäßerweiterungen und Rundzelleninfiltrate. Im Rückenmark waren die gleichen Schädigungen, doch weniger stark hervortretend als in der Rinde, festzustellen. Die Befunde können nicht als spezifisch gelten, sondern müssen als toxische Schädigungen aufgefaßt werden. Die Frage, ob die histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems bei der Guanidintetanie und der parathyreopriven Tetanie miteinander übereinstimmen, ist noch nicht entschieden.

### Formen und Ätiologie.

Die Tetanie tritt beim Menschen in verschiedenen Formen auf, die in ihren wesentlichen Symptomen miteinander übereinstimmen, ohne daß sie bereits pathogenetisch mit Sicherheit als Einheit dargestellt werden können. Von ätiologischen Gesichtspunkten aus wird die Erkrankung in folgende Gruppen geteilt:

1. Die parathyreoprive Tetanie nach Kropfoperationen,
2. Die traumatische Tetanie,
3. die Tetanie bei Schilddrüsenerkrankungen,
4. die Tetanie bei Infektionen und Intoxikationen,
5. die idiopathische Tetanie (Arbeitertetanie),
6. die Maternitätstetanie,
7. die Tetanie bei Magen-Darmkrankheiten,
8. die Kindertetanie,
9. die Überventilations- oder Atmungstetanie.

### 1. Die parathyreoprive Tetanie.

Die parathyreoprive Tetanie beruht auf einer traumatischen Schädigung der Epithelkörperchen, die im wesentlichen bei Kropfoperationen vorkommt (Tetania strumipriva). Sie demonstriert den Zusammenhang zwischen dem Auftreten tetanischer Symptome und einer Epithelkörpercheninsuffizienz am deutlichsten.

Das Vorkommen von schweren tödlichen Krämpfen nach Kropfoperationen war schon älteren Autoren bekannt. N. WEISS hat sie zum erstenmal als tetanische Krämpfe erkannt und sie in eine genetische Verbindung mit der Entfernung der Schilddrüse gebracht. Zahlreiche Arbeiten KOCHERS und v. EISELSBERGS haben sich mit diesem Gegenstand beschäftigt. Auffallend war, daß die Tetanie im Anschluß an Kropfoperationen in Wien soviel häufiger beobachtet wurde als in Bern. Ursprünglich wurde der akute Ausfall der Schilddrüse für das Auftreten der Krämpfe verantwortlich gemacht. Die Arbeiten von PINELES, ERDHEIM, BIEDL u. a. führten zu der Erkenntnis, daß die Tetania strumipriva immer nur dann auftritt, wenn bei der Entfernung der Schilddrüse gleichzeitig Epithelkörperchengewebe entfernt oder geschädigt worden ist. PINELES wies durch genaueste Prüfung der Art des vorgenommenen Eingriffes nach, daß die postoperative Tetanie gerade nach solchen Kropfoperationen auftrat, bei denen die Nebenschilddrüsen besonders leicht geschädigt werden können, dann nämlich, wenn die Unterhörner der Schilddrüse bei dem Eingriffe entfernt wurden, weil bei dieser Art des Vorgehens die Epithelkörperchen infolge ihrer anatomischen Lage direkt oder infolge der Unterbindung der Arteria thyroidea inferior besonders gefährdet sind. In 3 Fällen von tödlich verlaufender postoperativer Tetanie hat ERDHEIM die ganze Halspartie zum Teil in Serienschnitten untersucht und festgestellt, daß in dem einen mehr chronisch verlaufenden Fall sämtliche vier Epithelkörperchen fehlten, hingegen noch zwei kleine akzesorische Drüsen im Thymusgewebe gefunden wurden, während in den beiden anderen akut verlaufenden Fällen funktionstüchtiges Drüsengewebe überhaupt nicht mehr vorhanden war. Durch diese Untersuchungen und durch die weitgehende Übereinstimmung der experimentellen parathyreopriven Tetanie mit der menschlichen Tetanie nach Kropfoperationen ist der Beweis erbracht, daß die menschliche postoperative Tetanie auf eine Schädigung der Epithelkörperchen zurückzuführen ist. Die größere Häufigkeit der Tetanie an der Wiener Klinik gegenüber den Resultaten in Bern erklärte ERDHEIM mit dem Unterschied der Operationsmethoden, da die in Bern geübte Keilresektion nach MIKULICZ oder die Resektionsenucleation nach KOCHER die Epithelkörperchen in stärkerem Maße schonten. Die Erscheinungsformen der Erkrankung entsprechen dem früher geschilderten Bilde der Tetanie. Die ersten Symptome können sich bereits wenige Stunden nach Beendigung des Eingriffes zeigen oder erst einige Tage nach der Operation bemerkbar machen. Die Schwere der Erkrankung ist davon abhängig, in welchem Maße die Epithelkörperchen geschädigt worden sind. Bis zu einem gewissen Grade kann eine Reduzierung von funktionstüchtigem Gewebe symptomtenlos ertragen werden. Ist es nicht mehr in genügenden Mengen vorhanden, so treten die Symptome der postoperativen Tetanie auf. Neben den allerschwersten Formen, die nach dem Übergreifen der tonischen Krämpfe auf die gesamte Körpermuskulatur unter Laryngospasmus, epileptischen Anfällen mit Bewußtseinsverlust und Zwerchfellkrampf zu völligem Atmungsstillstand und akut zum Tode führen, gibt es alle Abstufungen eines chronischen Verlaufes, die in Heilung oder in ein Latenzstadium übergehen können, das augenfällige Symptome überhaupt nicht mehr bietet. Bei sehr raschem und stürmischem Beginn der Erscheinungen ist fast immer mit dem Tode zu rechnen. Doch können sich auch leichtere Formen der Erkrankung zu



dem schwersten Bilde der Tetanie entwickeln und anfänglich völlig desolat aussehende Zustände sich noch bessern und schließlich in ein latentes Stadium übergehen.

Die Häufigkeit der postoperativen Tetanie ist nach der Erkenntnis von der Bedeutung und der Topographie der Epithelkörperchen außerordentlich zurückgegangen. v. EISELSBERG berichtet über 14 leichte, 5 mittelschwere und 3 tödliche Fälle von Tetanie bei 1300 Kropfoperationen. GULEKE gibt eine Mortalität von über 40% an. Nach einer neuen Zusammenstellung von KLOSE schwanken die Angaben über Schädigungen der Epithelkörperchen in den verschiedenen Statistiken zwischen 0,3 und 4,2%. SAUERBRUCH rechnet mit 1,3% postoperativer Tetanie. Bei genauer Untersuchung aller in der Gegend der Schilddrüse Operierten dürfte sich die Zahl postoperativer passagerer Tetanien wesentlich erhöhen (MELCHIOR und NOTHMANN). Für die Schonung der Epithelkörperchen bei der Strumektomie ist genügend Gewähr geboten, wenn die beiden Unterlappen stehen gelassen werden. Dann erübrigt sich auch ein präparatorisches Aufsuchen der Epithelkörperchen (PINELES und ERDHEIM). Bei der Operation der Struma maligna wird sich die Schonung der Epithelkörperchen durch Zurücklassen der beiden Unterlappen allerdings nicht immer durchführen lassen.

## 2. Die traumatische Tetanie.

Die traumatische Tetanie schließt sich eng an die parathyreoprive Tetanie nach Kropfoperationen an. Verletzung der Epithelkörperchen können zu einer Funktionseinschränkung oder sogar zu einem völligen Ausfall der Organe führen. PROESCHER und DILLER haben einen Fall von tödlich verlaufender Tetanie beschrieben, die 8 Tage nach einem schweren Sturz aufgetreten war. Die Autopsie ergab zahlreiche frische Blutungen in den an sich hypoplastischen Epithelkörperchen. In einer Beobachtung von MORAWITZ trat bei einem 6jährigen Individuum im Anschluß an einen Fall von der Treppe eine Tetanie der oberen und unteren Extremitäten auf, wahrscheinlich als Folge einer Blutung in die Epithelkörperchen. Auch manche Fälle von Säuglingstetanie dürften hierher gehören, da ERDHEIM und YANASE die in den Nebenschilddrüsen tetanischer Kinder fast regelmäßig gefundenen Hämorrhagien mit einem Geburtstrauma in Zusammenhang bringen.

## 3. Die Tetanie bei Schilddrüsenerkrankungen.

Tetanieerscheinungen, die bei Erkrankungen der Schilddrüse auftreten, beruhen entweder auf einer mechanischen Schädigung der Epithelkörperchen durch die Schilddrüse oder auf dem Übergreifen von Entzündungsprozessen, die sich in der Schilddrüse abspielen, auf das Organ. Bei strumöser Entartung der Schilddrüse können die mit der Kropfkapsel fest zusammenhängenden Beischilddrüsen von der wachsenden Struma gedrückt oder gedehnt werden und infolgedessen atrophieren. Eine operative Verkleinerung der Struma vermag dann auch gelegentlich die Tetanie zu beseitigen (BOESE und LORENZ). Auch beim Morbus Basedow können durch rein mechanische Schädigungen der Epithelkörperchen Tetaniesymptome zustande kommen (HIRSCHL, MARINESCO, JAKOBI). Die endemische Tetanie bei Kropfträgern in Indien, die von MACCARRISON beschrieben worden ist, dürfte ihre Ursache in Schädigungen der Epithelkörperchen haben, die durch den wachsenden Kropf hervorgerufen werden. Positives CHVOSTEKsches Zeichen als Symptom einer latenten Tetanie fand JATROU in 32% der Fälle von operativem Kropf der v. EISELSBERG'schen Klinik.

Das Auftreten von Tetanie bei Thyreoiditis (v. EISELSBERG, KOCHER) beruht auf einem Übergreifen der entzündlichen Prozesse von der Schilddrüse auf

die Epithelkörperchen mit Schädigung ihrer Funktion. DIETERICH erzeugte durch Terpentininjektionen in die Schilddrüse bei Hunden neben einer Thyreoiditis auch eine akute Entzündung der Epithelkörperchen. Bei einzelnen Tieren zeigten sich Symptome einer Tetanie.

#### 4. Die Tetanie bei Infektionen und Intoxikationen.

Tetanieerscheinungen im Verlaufe von Infektionskrankheiten sind mehrfach beschrieben worden, im ganzen sind sie jedoch selten. ARAN beobachtete als erster das gehäufte Auftreten von Tetanie bei einer Typhusepidemie in Paris. Auch nach Cholera sollen Tetaniefälle öfters vorkommen (TROUSSEAU). Weiterhin wird über die Verbindung von Masern, Scharlach, Angina, Influenza, Malaria, akutem Gelenkrheumatismus, Pneumonie sowie anderer akuter Infektionskrankheiten mit Tetanie berichtet. Bei einer Reihe von Fällen, die tetanische Erscheinungen während des Infektes boten, hatte schon früher Tetanie bestanden. Auffallend ist auch, daß eine große Zahl der Fälle in den Tetanien Monaten auftritt und an Orten vorkommt, in denen auch sonst die Tetanie häufig ist. In Zeiten einer auffälligen Zunahme der Tetaniefälle überhaupt ist auch ihre vermehrte Kombination mit einer Infektionskrankheit festzustellen. Diese Tatsachen machen es wahrscheinlich, daß in der Mehrzahl der Beobachtungen die Infekte nur als auslösende Ursachen bei einer bestehenden Tetaniebereitschaft wirken und die latente Tetanie in ein manifestes Stadium überführen. Gestützt wird die Auffassung durch Untersuchungen von CHVOSTEK und RUDINGER. CHVOSTEK jun. injizierte Kranken nach dem Abklingen der manifesten tetanischen Erscheinungen Alt-tuberkulin und beobachtete regelmäßig eine Steigerung bestehender tetanischer Erscheinungen bzw. das Manifestwerden einer latenten Tetanie. RUDINGER hat die Versuche im Tierexperiment nachgeahmt. Er hat Tiere durch partielle Entfernung der Epithelkörperchen in einen latent tetanischen Zustand versetzt und dann mit Hilfe von Alt-tuberkulin tetanische Krämpfe auslösen können.

Für manche Fälle, insbesondere für solche, die sich nicht in einer Tetaniegegend und nicht zur Tetaniezeit abspielen, werden wir annehmen müssen, daß sich der infektiöse Prozeß auch in den Epithelkörperchen selbst abspielt und dort zu einer Parenchymschädigung des Organes geführt hat, als deren Folge es zu einer Epithelkörpercheninsuffizienz und zum klinischen Bilde der Tetanie kommt. Von der Tuberkulose z. B. wissen wir, daß sie zu typischen anatomischen Veränderungen in den Epithelkörperchen führen kann. Bei schwerer Tuberkulose sind besonders in den letzten Tagen vor dem Tode typische tetanische Erscheinungen beobachtet worden (CARNOT und DELION, PEPERE). Von dem häufigen Auftreten des CHVOSTEKschen Zeichens im Verlauf einer Tuberkulose ist bereits früher die Rede gewesen.

Für die im Zusammenhang mit einer Reihe von Vergiftungen zu beobachtende Tetanie gilt das gleiche wie für die Tetanie bei Infektionskrankheiten. Vergiftungen mit Morphin, Äther, Chloroform, Phosphor, Atropin, Ergotin, Alkohol u. a. können zur Tetanie führen. Bei Bleiintoxikationen soll Tetanie häufiger vorkommen (v. VOSS). SARBO sah unter 59 Tetaniefällen 11 Buchdrucker. OPPENHEIM beobachtete eine Tetanie nach einer Spermininjektion, ebenso nach einer Lumbalanästhesie mit Novocain. Alle diese verschiedenen Vergiftungen spielen lediglich die Rolle eines auslösenden Momentes in bezug auf das Manifestwerden der Tetanie. Nur bei solchen Individuen wird eine Tetanie ausgelöst, die bereits vorher durch eine relative Epithelkörpercheninsuffizienz prädestiniert dazu erscheinen. Im Tierversuch hat RUDINGER nachgewiesen, daß zahlreiche Gifte bei Katzen nur dann zur Tetanie führten, wenn ihnen zwei Epithelkörperchen exstirpiert worden waren und sie dadurch

in einen Zustand der latenten Tetanie versetzt wurden, während die Gifte bei gesunden Tieren die elektrische Erregbarkeit nicht beeinflussen.

Die im urämischen Stadium der Nephritis in seltenen Fällen sich entwickelnde Tetanie wird zur toxischen Tetanie gezählt und tritt nach BAUER nur bei latent tetanischen Individuen auf. CURSCHMANN glaubt, daß sie überhaupt nicht als echte Tetanie aufzufassen ist. Ich halte es für möglich, daß bei der Entstehung der Nephritistetanie Bildung und mangelnde Ausscheidung von biogenen Aminen der Guanidingruppe eine wesentliche Rolle spielen. Von der Guanidintetanie selbst soll erst im Kapitel über die Pathogenese der Tetanie gesprochen werden.

An dieser Stelle mögen die Beobachtungen von MELCHIOR und mir erwähnt werden, daß sich nach operativen Eingriffen, auch nach kropffernen Operationen, sehr häufig rasch vorübergehende tetanische Symptome, ein positives ERBSches und CHVOSTEKsches Zeichen, aber auch das TROUSSEAU'sche Phänomen und typische Muskelkrämpfe entwickeln können. Für das Auftreten der Erscheinungen haben wir eine Tetaniebereitschaft verantwortlich gemacht, bei deren Vorhandensein jede beliebige Noxe und nicht nur der eben vorgenommene Eingriff die Tetaniesymptome ausgelöst hätte.

### 5. Die idiopathische Tetanie.

Die idiopathische Tetanie weist eine Reihe von Eigentümlichkeiten auf, die ihr den Charakter einer endemisch-epidemischen Erkrankung verleihen. Sie befällt meistens jugendliche Menschen im Alter von 15—25 Jahren. Von dem großen Material v. FRANKL-HOCHWARTS gehörten 83% diesem Lebensalter an. Sie zeigt ein epidemieartiges An- und Abschwellen in gewissen Monaten, bevorzugt einzelne Berufsklassen und kommt in bestimmten Städten besonders häufig vor. Die Abhängigkeit der idiopathischen Tetanie von den Jahreszeiten geht am deutlichsten aus einer Zusammenstellung v. FRANKL-HOCHWARTS hervor. Von 576 Tetaniefällen, die in den Jahren 1880—1905 im Wiener Allgemeinen Krankenhaus Aufnahme fanden, wurden 454 in den Monaten Januar bis Mai eingewiesen. Mit dem Einsetzen der warmen Jahreszeit geht die Zahl der Erkrankungen sehr rasch zurück. Auffallend ist auch das Schwanken der Tetaniehäufigkeit im Verlaufe mehrerer Jahre. Weiterhin ist bemerkenswert, daß die idiopathische Tetanie fast ausschließlich bei Handarbeitern vorkommt, weshalb sie übrigens auch Arbeitertetanie genannt wird. Hier sind es wieder gewisse Berufsarten, die mit Vorliebe von der Erkrankung ergriffen werden (MURDOCH, MADER, JAKSCH). Die Schuster und die Schneider werden am häufigsten von dem Leiden befallen. Unter 528 Fällen fand v. FRANKL-HOCHWART 223 Schuster und 117 Schneider. Auch unter den Tischlern, Schlossern und Drechslern kommt eine größere Anzahl von Tetanieerkrankungen vor. Interessant ist auch eine Statistik von MADER. Er stellte fest, daß unter 57000 Aufnahmen eines Krankenhauses in Wien 3% Schuster waren, während unter den eingewiesenen Tetaniekranken 40% diesen Beruf ausübten. Es ist daher verständlich, daß die Erkrankung auch als „Schusterkrampf“ bezeichnet wird. Während bei den übrigen Formen der Tetanie von einer wesentlichen Bevorzugung eines Geschlechtes kaum geredet werden kann — abgesehen natürlich von der Maternitätstetanie — werden die Männer von der idiopathischen Tetanie viel häufiger betroffen als die Frauen. Bei der Arbeitertetanie verhält sich nach v. FRANKL-HOCHWART die Beteiligung des männlichen Geschlechtes zu der des weiblichen wie 576 : 99, d. h. männliche Individuen sind etwa 6mal so häufig befallen als Frauen. Auch unter den erkrankten Frauen finden sich vorwiegend solche, die als Handarbeiterinnen ihr Brot verdienen oder schwere Verrichtungen im



Hause ausführen müssen. Hingegen werden die Ehefrauen von Schustern und Schneidern nur ganz selten von der Krankheit ergriffen. Die gleichzeitige Erkrankung mehrerer Mitglieder einer Familie ist gar nicht selten (JAKSCH, v. FRANKL-HOCHWART, SCHLESINGER). Auch mehrere Generationen können hintereinander von Tetanie befallen werden (v. FRANKL-HOCHWART, PHLEPS).

Schließlich tritt die idiopathische Tetanie in einzelnen Gegenden gehäuft auf. Besonders zahlreiche Fälle sind in Wien und Heidelberg beobachtet worden. In Breslau habe ich nur vereinzelte Kranke gesehen. In Leipzig ist das Leiden, wie STRÜMPPELL und MÖBIUS früher schon bemerkt haben, sehr selten. In Österreich kommt die idiopathische Tetanie häufiger vor als in Deutschland. In Skandinavien, England und Frankreich scheint die Erkrankung nur sporadisch aufzutreten. Bemerkenswert ist auch, daß Gegenden, in denen die Tetanie früher häufig war, später tetaniefrei geworden sind.

Was die Symptome der idiopathischen Tetanie anbetrifft, so treten als erste Erscheinungen nur Parästhesien in den Extremitäten auf. Allmählich, aber nicht immer setzen dann die typischen Krampferscheinungen besonders an den Händen ein. Oft werden sie erst durch besondere Ursachen ausgelöst. Leichte Magenverstimmungen oder flüchtige Infekte können den ersten Symptomen der Tetanie vorausgehen. Auch psychische und körperliche Traumen werden als Gelegenheitsursachen für das erste Auftreten der Anfälle angegeben. Manchmal setzen aber die Krämpfe auch plötzlich ein, ohne daß ein auslösendes Moment zu eruieren wäre. Die Erkrankung zeigt im allgemeinen einen gutartigen Charakter. Mit dem Einsetzen der wärmeren Jahreszeit pflegen die Krampfanfälle zu sistieren. Doch besteht gerade bei der idiopathischen Tetanie eine auffallende Neigung, in den Tetanienmonaten zu exacerbieren. Schließlich kommen auch chronische Formen der Erkrankung vor, bei welchen die Symptome niemals gänzlich verschwinden. Trophische Störungen an den Fingernägeln, Kataraktbildung tritt nur bei den seltenen schweren Formen der Arbeitertetanie auf. In Tetaniezeiten werden bei zahlreichen Individuen häufig nur vereinzelte Symptome der Übererregbarkeit gefunden, ein positives ERBSCHES oder CHVOSTEK'SCHES Zeichen, ohne daß sich irgendwelche spontane Krampfanfälle oder auch nur Parästhesien bemerkbar machen. Nimmt man die Anamnese von Kranken mit idiopathischer Tetanie auf, so kann man oft feststellen, daß schon in frühester Kindheit Anfälle von Laryngospasmus bestanden haben.

Über die Ätiologie der Arbeitertetanie sind mancherlei Hypothesen aufgestellt worden. Aus der Analogie der Tetaniesymptome und dem Bilde der Ergotinvergiftung schloß A. FUCHS, daß die Arbeitertetanie eine mitigierte Form des chronischen Ergotismus sei, und führte sie auf eine Vergiftung mit schlechtem Korn zurück. Ganz abgesehen davon, daß Zweifel an der Auffassung, das Krankheitsbild der Ergotinintoxikation mit den Symptomen der Tetanie zu identifizieren, durchaus berechtigt erscheinen, hat H. SCHLESINGER gegen die Theorie von FUCHS den Einwand erhoben, daß durch sie nicht erklärt werden kann, warum die Tetanie in Wien und Heidelberg häufig sei, in den benachbarten Städten, in denen sicherlich das gleiche Korn gegessen wird, die Erkrankung jedoch kaum vorkomme, daß ferner in den Familien ausschließlich die Männer von dem Leiden betroffen werden, die Frauen, die von dem gleichen Brot wie die männlichen Familienmitglieder essen, jedoch nicht. Schließlich hat SCHLESINGER bei einer großen Zahl von Menschen im Alter von 18—22 Jahren Secale für längere Zeit verabreicht, darunter auch an Versuchspersonen, die bereits früher an einer Tetanie gelitten hatten, ohne auch nur in einem einzigen Falle eine Tetanie auslösen zu können.

MACCARRISON hat in gewissen Tälern im Himalaja neben einer endemischen Form des Kropfes auch eine endemische Tetanie beobachtet. Auch dort treten

die meisten Fälle im Frühjahr auf. Allerdings werden im Himalaja meistens Frauen von der Krankheit betroffen, die oft Zeichen einer verminderten Schilddrüsenfunktion zeigen. Wenn Tetaniekranke in eine tetaniefreie Gegend ziehen, so verschwindet die Tetanie. Sie kann jedoch wieder auftreten, wenn die Individuen in das Endemiegebiet zurückkehren. FALTA hält es für möglich, daß für den endemischen Kropf und für die endemische Tetanie ein ähnlicher ätiologischer Mechanismus in Frage kommt, um so mehr als z. B. Wien und Heidelberg eine besondere klinische Form des Kropfes aufweisen und Fälle von Tetanie später Zeichen eines Myxödems (v. FRANKL-HOCHWART) oder im akuten Stadium auch Schilddrüsenanschwellung mit Überfunktion der Schilddrüse (FALTA und KAHN) zeigen können. FALTA selbst wendet aber bereits ein, daß die Tetanie in einigen Kropfgegenden, wie z. B. in Tirol, fast vollständig fehlt, in anderen, wie in der Schweiz, sehr selten ist.

Bei der Übereinstimmung des klinischen Bildes der idiopathischen Tetanie mit den übrigen Formen der Erkrankung, insbesondere mit der Tetanie nach Kropfoperationen, für deren Entstehung der Ausfall der Epithelkörperchen sichergestellt ist, ist es naheliegend, auch für die Arbeitertetanie die parathyreogene Genese anzunehmen und für sie eine Epithelkörpercheninsuffizienz verantwortlich zu machen. Die Insuffizienz der Nebenschilddrüsen, mag sie organisch nachweisbar sein und in einer auffallenden Verkleinerung der Drüsen ihren Ausdruck finden oder mag es sich um eine rein funktionelle Minderwertigkeit handeln, schafft eine dauernde Disposition zum Auftreten tetanischer Erscheinungen. Die verschiedenartigsten Noxen, die uns zum größten Teil noch völlig unbekannt sind, können auf dem Boden der tetanischen Bereitschaft akute Krankheitszustände auslösen. Eine große Reihe von Fällen, die in den früheren Abschnitten eingereiht worden sind, vor allem jene, bei denen eine einfache Infektion oder eine Giftwirkung Veranlassung zum Ausbruch der Erkrankung gegeben hat, ist wahrscheinlich in die Gruppe der idiopathischen Tetanie einzugliedern. Es ist aber weiterhin durchaus denkbar, daß solche exogene Schädlichkeiten fehlen können und daß eine Tetanie schon deshalb zum Ausbruch kommt, weil die Epithelkörperchen bereits den normalen Anforderungen des Organismus nicht gewachsen sind. JUL. BAUER denkt für viele Fälle der idiopathischen Tetanie an eine konstitutionelle Minderwertigkeit, eine Hypoplasie der Epithelkörperchen, und führt als Beispiel jene Fälle von Tetanie an, wo mehrere Mitglieder der gleichen Familie zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten von der Erkrankung befallen werden und bei denen eine genaue Untersuchung meistens noch weitere Zeichen abwegiger Beschaffenheit auch einzelner Teile des übrigen Blutdrüsenapparates aufweist.

## 6. Die Maternitätstetanie.

Wir verstehen unter Maternitätstetanie die Tetanie der Schwangeren, der Gebärenden und der Säugenden. Diese Form der Erkrankung ist so lange bekannt wie die Krankheit selbst. Schon STEINHEIM und DANCE zählen unter ihren Fällen auch Kranke dieser Gruppe auf. Die Maternitätstetanie ist ziemlich häufig und kommt auch an Orten vor, in denen die Tetanie der Erwachsenen nicht bekannt ist. v. FRANKL-HOCHWART hat in seiner Monographie 76 Fälle zusammengestellt. Bei ihnen ist die Erkrankung 28mal bei Graviden, 19mal nach der Geburt und 29mal während der Stillperiode eingetreten. Bei den graviden Frauen zeigten sich die ersten Tetanieerscheinungen meistens im 6.—8. Monat der Schwangerschaft. In einzelnen Fällen war früher eine Strumektomie ausgeführt worden (EISELSBERG, MEINERT). Die Mehrzahl der Frauen zeigte vor der Gravidität keine Zeichen von Tetanie. Selten tritt das Leiden

schon während der ersten Schwangerschaft auf, gewöhnlich erst bei einer späteren Gravidität. Es wiederholt sich dann bei jeder erneuten Schwangerschaft und nimmt eine immer schwerere Form an. Die Symptome der Erkrankung können außerordentlich bedrohlich werden. Es kommen Krampfanfälle mit epileptiformem Charakter vor, die zu einem letalen Ausgang des Leidens führen. Im allgemeinen ist aber der Verlauf günstig. Manche Kranke zeigen lediglich ein positives CHVOSTEKsches und ERBSches Zeichen, bei anderen gesellen sich zu diesen Symptomen noch Parästhesien in den Extremitäten, die in den schwereren Fällen mehr oder minder starke Krämpfe einleiten können. Nicht immer klingt die Erkrankung mit der Geburt oder mit der Beendigung des Stillens ab. Sie kann in eine chronische Tetanie übergehen und zu trophischen Störungen, Ausfallen der Haare und Nägel, Katarakt führen. In einzelnen Fällen ist eine auffallende Abhängigkeit der Krampfanfälle von Uteruskontraktionen beobachtet worden, sowohl im Zusammenhang mit der normalen Wehentätigkeit wie auch mit ärztlichen Manipulationen (NEUMANN, GROSS). Der Einfluß der Tetanie auf die Frucht ist im allgemeinen nicht günstig. Gelegentlich tritt eine Frühgeburt ein und damit auch ein Schwinden der Tetanie. PICK und NEUMANN berichten über die Geburt macrierter Früchte. Wird die Frucht ausgetragen, so können sich bei dem Kinde sofort nach der Geburt oder später ebenfalls Krämpfe zeigen, an denen es zugrunde geht (KÖCHER, v. FRANKL-HOCHWART). Auch die Nachkommen partiellektomierter Ratten haben nach den Untersuchungen ISELINS eine erhöhte Disposition für die Tetanie. Sie zeigen eine gesteigerte elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven und gehen nach Entfernung der Epithelkörperchen unter epileptiformen Krämpfen in wenigen Stunden zugrunde. Sehr schwere Fälle von Tetanie haben Veranlassung zur Einleitung einer Schwangerschaftsunterbrechung gegeben (BORCHERS).

Die Maternitätstetanie beruht ebenfalls auf einer Insuffizienz der Epithelkörperchen. Die Schwangerschaft und die Lactation sind lediglich auslösende Momente. Das geht aus den Tierexperimenten von ADLER und THALER hervor, die sie auf Veranlassung von ERDHEIM ausgeführt haben. Die beiden Autoren haben gezeigt, daß weibliche Ratten frei von Tetanie bleiben, wenn ihnen die Hälfte ihrer Epithelkörperchen exstirpiert wird, daß aber eine Tetanie zum Ausbruch kommt, wenn die Tiere gravid werden. Wir müssen annehmen, daß jede normale Gravidität erhöhte Leistung von den Epithelkörperchen erfordert. SEITZ hat eine verstärkte Durchblutung der Drüsen und eine Vermehrung der chromophilen Zellen während der Gravidität festgestellt, und HAAS hat eine wesentliche Vergrößerung der Drüse zur Zeit der Schwangerschaft beobachtet. Die normale Drüse vermag den gesteigerten Ansprüchen zu entsprechen. Besteht eine Minderwertigkeit der Epithelkörperchenfunktion, so genügt an sich ein physiologischer Zustand wie die Gravidität, um eine bestehende Tetaniebereitschaft manifest werden zu lassen. Ist die Insuffizienz nur leicht, so können sich die Erscheinungen der Tetanie erst bei der zweiten Gravidität bemerkbar machen, oder sie stellen sich, wie in einem Falle von MEINERT, nicht bei jeder Gravidität ein. STENVERS hat allerdings auch beobachtet, daß eine manifeste Tetanie während der Schwangerschaft verschwindet und mit dem Ende der Schwangerschaft erneut auftritt. Vielleicht haben hier die Epithelkörperchen des Fetus die Funktion der mütterlichen Drüse übernommen.

In enger Beziehung zur Maternitätstetanie steht die selten beobachtete Menstruationstetanie, die eine Abhängigkeit der tetanischen Erscheinungen vom menstruellen Zyklus zeigt. Möglicherweise bewirken auch bei der Menstruation die bereits oben erwähnten Uteruskontraktionen die Exacerbationen der Erkrankung (GROSS).



## 7. Die Tetanie bei Magen- und Darmkrankheiten.

Die Tetanie ist im Zusammenhang mit den verschiedenartigsten Affektionen des Magendarmkanals beobachtet worden. Bei der akuten und chronischen Gastroenteritis, der chronischen Obstipation, der Colitis membranacea, bei Wurmerkrankungen oder Cholelithiasis, dem katarrhalischen Ikterus wurde das Auftreten tetanischer Symptome beschrieben. Die am häufigsten vorkommende Form dieser Gruppe ist die Tetanie bei Magendilatation, auf die KUSSMAUL zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Aber auch bei Dilatationen im Bereiche des Darmes, bei akuten paralytischen Ektasien des Dünndarmes, bei der chronischen Dilatation des Dickdarmes bei Kindern soll die Erkrankung vorkommen. Für die Entstehung der Dilatation selbst müssen gutartige und maligne Stenosen am Pylorus, Geschwülste der Gallenblase und des Pankreas, die zu einer Stenose führten, Sanduhrmagen, Torsion des Magens verantwortlich gemacht werden. Allen Veränderungen gemeinsam ist eine Stauung des Inhaltes des Verdauungskanales (FR. MÜLLER, FLEINER, RIEGEL, GERHARDT, v. FRANKL-HOCHWART, BOUVERET und DEVIC, RUDINGER, JONAS u. a.).

Unter den zur Gruppe der Tetanie bei Magen- und Darmkrankheiten gerechneten Fällen ist zunächst eine Reihe auszuschneiden, bei denen die gastrointestinalen Störungen lediglich Symptome einer bereits bestehenden Tetanie darstellen. CHVOSTEK und FALTA haben sie eingehend geschildert. In der Besprechung der Symptomatologie ist bereits auf sie eingegangen worden. Bei einer weiteren Reihe von Tetaniekranken im Zusammenhang mit Magen- und Darmstörungen sind die intestinalen Erscheinungen als das auslösende Moment für die manifeste Tetanie bei einer vorhandenen latenten Tetanie aufzufassen. Diese Fälle gehören zur Gruppe der idiopathischen Tetanie. Ihr Auftreten gerade in den Tetaniemonaten spricht in diesem Sinne (FRANKL-HOCHWART). Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß nicht jeder krampfartige Zustand in den Gliedern bei einer Magendilatation auch als Tetanie aufgefaßt werden muß (FLEINER).

Hingegen ist die Tetanie, die erst nach einer seit einer längeren Zeit bestehenden Stenose des Magens oder Dünndarms mit Ektasie des Magens auftritt, als eine besondere Form der Erkrankung anzusehen. Sie kann leicht verlaufen, mit Parästhesien und Extremitätenkrämpfen. Der erste Anfall schließt sich meistens an ein starkes Erbrechen an. Häufig nimmt aber gerade die Magentetanie einen besonders stürmischen Verlauf. Nach wenigen, aber langdauernden Muskelkrämpfen, die den ganzen Körper befallen, kann ein tiefes Koma eintreten, das nach kurzer Zeit zum Tode führt. Die Mortalität dieser Tetanieform beträgt nach GULEKE etwa 70%.

KUSSMAUL glaubt, daß die hochgradige Bluteindickung und die Austrocknung des Körpers durch die Magendilatation die Ursache für das Auftreten der Krämpfe sei. BIEDL spricht dieser Auffassung eine gewisse Bedeutung zu, da er selbst bei einem Fall von Diabetes insipidus nach Einschränkung der Wasserzufuhr einen Anfall schwerster Tetanie gesehen hat. Ich habe bei einem Kranken mit Wasserharnruhr die gleiche Beobachtung wie BIEDL gemacht, allerdings bei den zahlreichen Versuchsreihen, die mit dem Patienten im Laufe mehrerer Jahre durchgeführt wurden, nur ein einziges Mal. Aber der Einwand BAUERS, daß man sonst beim Diabetes insipidus während streng durchgeführter Durstversuche keine tetanischen Zeichen sieht und daß die Tetanie nicht zum Symptomenkomplex des Verdurstens gehört, besteht zu Recht. Auch FLEINER hielt die Tetanie für eine Folge der Bluteindickung. Die Hyperglobulie ist aber nicht die Ursache, sondern die Folge der tetanischen Krämpfe (FALTA).

GERHARDT, BOUVERET und DEVIC u. a. halten die Magentetanie für die Folge einer Autointoxikation durch Resorption toxischer Substanzen aus dem

gestauten Mageninhalt. Nun gibt es aber eine Reihe von Fällen, in denen Tetanie aufgetreten ist, ohne daß eine Stauung vorhanden war (FLEINER). Ferner werden die im Harn und Mageninhalt der Tetanie gefundenen Diamine auch bei anderen Krankheiten nachgewiesen.

Schon FRIEDRICH v. MÜLLER hatte festgestellt, daß Tetanie nur auftritt, wenn stagnierendes Material durch Erbrechen oder durch Auspumpen entfernt wird, aber nicht, wenn es lediglich zur Resorption gelangt. Später hat dann MACCALLUM im Tierexperiment gezeigt, daß Ableitung des sauren Magensaftes durch eine Magenfistel nach Verschuß des Pylorus und gründliche Auswaschung des Magens in wenigen Tagen zur Tetanie führt. Im Blute ist dabei eine Alkalose, eine Vermehrung des Kohlensäurebindungsvermögens und sogar eine Verringerung der Wasserstoffzahl festzustellen (HASTINGS und MURRAY). Auf Grund unserer heutigen Auffassungen über den pathogenetischen Mechanismus bei der Entstehung der tetanischen Symptome müssen wir annehmen, daß der Verlust saurer Valenzen nach häufigem starkem Erbrechen eine Alkalose des Blutes und der Gewebe und damit eine Verminderung der Calciumionenkonzentration in den Geweben zur Folge hat. Die Verminderung der Ca-Ionen in den Geweben führt zu den Erscheinungen einer tetanischen Übererregbarkeit. Im Mechanismus ihrer Entstehung bestehen demnach enge Beziehungen zu der später zu besprechenden Hyperventilationstetanie. Immerhin ist aber auch gegen die Alkalosetheorie noch einzuwenden, daß in manchen Fällen von gastrointestinaler Tetanie der Verlust an sauren Valenzen nicht so bedeutend ist, um eine Alkalose zustande zu bringen, und daß sie auch kaum die besondere Schwere dieser Tetanieform erklären kann.

Für die Selbständigkeit der Magentetanie spricht auch die Tatsache, daß sie nicht an Tetanieorte gebunden ist. Interessant erscheint mir die Beobachtung, daß ich in Leipzig, wo doch die Tetanie außerordentlich selten ist, nach fraktionierten Magenausheberungen, wenn reichlich saures Nüchternsekret abgesaugt und in den einzelnen Fraktionen der saure Magensaft möglichst vollständig entfernt wurde, in einigen Fällen ein CHVOSTEKsches Zeichen und eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit am Nervus ulnaris beobachten konnte.

### 8. Die Kindertetanie.

Die Zusammengehörigkeit von Kontrakturen der Hände und Füße, Stimmritzenkrampf, Tetanus apnoicus und Eklampsie im Krankheitsbilde der Konvulsionen im Kindesalter ist zuerst 1815 von CLARKE und 1831 in besonders prägnanter Form von MARSHALL HALL ausgesprochen worden. Merkwürdigerweise sind die Beschreibungen von CLARKE und MARSHALL HALL vollkommen in Vergessenheit geraten, und erst 50 Jahre später haben ABERCROMBIE und CHEADLE die Beziehungen der Konvulsionen zu der Säuglingstetanie neu entdeckt und ausgesprochen, daß Laryngospasmus, Tetanie und Konvulsionen nur verschiedene Ausdrucksformen desselben „constitutional morbid state“ seien. Unabhängig und in Unkenntnis der englischen Arbeiten haben dann ESCHERICH und LOOS auf Grund der Feststellung der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit von an Laryngospasmus leidenden Kindern die Schlußfolgerung gezogen, daß die Konvulsionen der Kinder, insbesondere die Stimmritzenkrämpfe und die Eklampsie, besondere Erscheinungsformen einer bestehenden Tetanie seien, und die einheitliche Grundlage der Kramp fzustände des Säuglings angenommen. Die Auffassung von ESCHERICH und LOOS erfuhr zunächst eine fast einstimmige Ablehnung. Vor allem war es die Identifizierung der im Säuglingsalter vorkommenden Krämpfe in ihren mannigfachen Erscheinungsformen — Carpedospasmus, Laryngospasmus, Eklampsie — mit der Tetanie der Erwachsenen, welche die größten Widersprüche hervorrief.

Um den Zustand der Übererregbarkeit der peripheren Nerven und die Krampfneigung im Säuglingsalter gegenüber der Tetanie schärfer abzugrenzen, wurden diese Zustände als Spasmophilie (HEUBNER) oder spasmophile Diathese (FINKELESTEIN) bezeichnet. Schließlich hat aber die systematische Prüfung der elektrischen Erregbarkeit der peripheren Nerven und die Anerkennung dieser Untersuchungsmethode den Streit um die Abgrenzung des Krankheitsbildes und die Zugehörigkeit des Laryngospasmus und gewisser Formen der Eklampsie zur Tetanie in positivem Sinne beendet.

ESCHERICH unterscheidet bei der Tetanie der Kinder die in die erste Lebensperiode vom 3.—20. Lebensmonat fallenden Tetanieerkrankungen als Tetania infantium, infantile Tetanie, von den späteren bis zur Pubertätsentwicklung reichenden als Tetania puerorum, Tetanie des späteren Kindesalters. Vom 3. Lebensjahr an ähnelt das Krankheitsbild immer mehr der Tetanie der Erwachsenen. Das Verhalten der infantilen Tetanie weicht jedoch in klinischer wie ätiologischer Hinsicht vom typischen Bilde der Tetanie ab. Was die Zusammengehörigkeit der infantilen Tetanie und der Tetanie der Erwachsenen beweist, ist die galvanische und mechanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven, der tetanoide Zustand, wie ihn ESCHERICH bezeichnet hat, auch bei der infantilen Tetanie, der konstant als Begleiterscheinung der manifesten Tetanie gefunden wird, den Krampferscheinungen vorausgeht und folgt und sehr häufig beobachtet wird, ohne daß es zum Auftreten von Konvulsionen kommt. Eine Neigung zu tonischen Muskelkrämpfen besteht; jedoch werden die typischen Carpopedalspasmen durchaus nicht in allen Fällen und oft auch nur kurzdauernd beobachtet.

Der wesentlichste Unterschied zwischen der Tetanie der ersten Lebensjahre und der Tetanie des späteren Kindesalters ist das häufige Auftreten des Laryngospasmus bei der infantilen Tetanie. In leichteren Fällen ist er nur als ein anfallsweise auftretendes inspiratorisches Krähen wahrzunehmen. Sind die Anfälle schwerer, so entwickeln sich die Bilder der inspiratorischen oder expiratorischen Apnoe. An die schweren Anfälle des Laryngospasmus schließen sich häufig allgemeine klonische Zuckungen an, die sich späterhin auch ohne Stimmritzenkrämpfe wiederholen können und kurzen eklamptischen Anfällen entsprechen. Meist sind sie mit Bewußtseinsverlust verbunden. In seltenen Fällen treten die eklamptischen Anfälle als einziger Krampfzustand auf. Bei manchen Anfällen fehlen die klonischen Krämpfe vollkommen. Die Kinder fallen plötzlich zurück, sind einen Augenblick bewußtlos, dann aber wieder völlig munter. Geht der Anfall mit Zähneknirschen, Schaum vor dem Munde und Zuckungen im Gesicht einher, so ist er vom epileptischen Anfall nicht zu unterscheiden. Am Ende der laryngospastischen wie auch der eklamptischen Anfälle werden typische, wenn auch oft kurzdauernde Kontrakturen der Finger und Zehen beobachtet, die den Zusammenhang mit der Tetanie sicherstellen. Im Anschluß an einen langdauernden Glottisschluß oder im Verlauf eines expiratorischen Zwerchfellkrampfes kann plötzlich der Exitus eintreten. Bei der Tetanie im Säuglingsalter kommt es häufiger zu eklamptischen Anfällen, im zweiten Lebensjahr sind die Stimmritzenkrämpfe häufiger. Nach dieser Zeit nehmen die Carpopedalspasmen an Häufigkeit zu. Die puerile Tetanie erfordert kaum eine gesonderte Besprechung, da sie der des Erwachsenen vollkommen gleicht. Im allgemeinen ist die Kindertetanie eine benigne Erkrankung, die nach längerer Dauer in Heilung ausgeht, häufig allerdings exacerbirt oder in einen chronischen Zustand übergeht.

Die große Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen, welche die Ursache dafür war, die Zusammengehörigkeit der Symptome nicht zu erkennen und sie als eigene Krankheitsbilder, als Extremitätenkrämpfe, als Laryngospasmus und



als Eklampsie der Kinder aufzufassen, versucht ESCHERICH damit zu erklären, daß die Krampfbereitschaft in den verschiedenen Lebensaltern auch in verschiedenen Formen zur Äußerung gelangt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß auch bei Hunden und Katzen je nach ihrem Lebensalter ganz verschiedene Formen von Krampferscheinungen auftreten. Bei neugeborenen Hunden und Katzen sind die motorischen Rindenfelder überhaupt nicht erregbar (SOLTMANN), und es gelingt nicht, bei ganz jungen Tieren einen epileptischen Anfall zu erzeugen (BARY). PRÉVOST und BATELLI stellten fest, daß bei Hunden und Katzen erst im ausgewachsenen Zustande bei Reizung der motorischen Rindenregion Krämpfe ausgelöst werden, während die Neugeborenen sie vermissen lassen. Die postoperative Tetanie ganz junger Hunde weist wesentlich andere Bilder auf als die der erwachsenen Tiere. Im Vordergrund der Erscheinungen stehen gehäufte Anfälle tonischer Starre, die der expiratorischen Apnoe tetanischer Kinder vergleichbar sind (PFEIFFER und MAYER).

Die Untersuchungen von ERDHEIM, YANASE, HABERFELD u. a. haben erwiesen, daß die Kindertetanie durch charakteristische pathologisch-anatomische Befunde ausgezeichnet ist. Das Wesentliche sind Blutungen in die Epithelkörperchen, die zu hypoplastischen Wachstumsstörungen führen (s. pathologische Anatomie).

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sowie die Analogie im Bilde der Kindertetanie mit der experimentellen parathyreopriven Tetanie begründen die bereits von ESCHERICH ausgesprochene Auffassung der infantilen Tetanie als eines durch Herabsetzung der Epithelkörperchenfunktion hervorgerufenen Leidens.

Unter den Faktoren, welche die manifeste Erkrankung auslösen, spielen die klimatischen Einflüsse eine wichtige Rolle. Die Kindertetanie zeigt ebenso wie die Tetanie der Erwachsenen eine ausgesprochene Abhängigkeit von der Jahreszeit und tritt vorzugsweise in den kalten Monaten auf. Vom September an beginnt die Häufigkeit der Erkrankung anzusteigen, sie erreicht im März ihren Höhepunkt. In den heißen Monaten fehlt die Erkrankung fast gänzlich. Hingegen ist die Ortsgebundenheit weniger ausgeprägt als bei der Tetanie der Erwachsenen, vielmehr zeigt die infantile Tetanie eine gleichmäßigere Verbreitung.

Der Einfluß der Ernährung auf die Auslösung der Tetanie ist von großer Bedeutung. Die infantile Tetanie ist bei künstlich ernährten Kindern viel häufiger als bei Brustkindern, wemgleich auch Brustkinder an Tetanie erkranken. FINKELSTEIN macht vor allem die Kuhmilchmolke dafür verantwortlich, und es wäre möglich, daß ihr hoher Kaliumgehalt in diesem Sinne wirkt. Kuhmilch steigert die Erregbarkeit der Nerven und ruft bei tetaniekranken Kindern eine Steigerung der Krämpfe hervor. Frauenmilch, Hungerkost oder Mehl-nahrung haben eine günstige Wirkung auf die Erkrankung (FINKELSTEIN). Doch ist der Einfluß der Kuhmilchnahrung noch nicht völlig geklärt. Daß auch einseitige Mehl-nahrung die Entstehung tetanischer Zeichen fördert, hat BOSSERT gezeigt. Gerade bei den künstlich ernährten Kindern spielen die hygienischen Verhältnisse besonders unter ungünstigen Wohnungsbedingungen bei der Auslösung der Tetanie eine wichtige Rolle. Die respiratorischen Noxen, die schon durch die Geruchsorgane kenntlichen Ausdünstungen (Armeleutegeruch), welche durch das enge Zusammenwohnen unreinlicher Menschen in einem kleinen Raum hervorgebracht werden, sind auch ohne Intervention einer Rachitis imstande, Tetaniekrämpfe hervorzurufen (KASSOWITZ).

Von großer ätiologischer Bedeutung sind ferner die engen Beziehungen, die zwischen der infantilen Tetanie und der Rachitis bestehen. Zur zahlen-

mäßigen Illustration sei eine von NOEL PATON und FINDLAY mitgeteilte Statistik, die von MIß FERGUSON in Glasgow zusammengestellt wurde, angeführt. MIß FERGUSON untersuchte 466 Kinder derselben sozialen Schicht und fand bei 66 Kindern mit stationärer Rachitis in 33%, bei 113 Kindern mit leichter Rachitis in 41% und bei 152 Kindern mit schwerer Rachitis in 48% Tetanie. 135 Kinder hatten weder Rachitis noch Tetanie. Allerdings besteht zwischen der geringen Zahl der Tetanien und dem häufigen Vorkommen von Rachitis ein großes Mißverhältnis, das gerade im 3. Lebensjahr sehr eklatant wird, in welchem noch die schwersten Fälle von Rachitis vorkommen, Tetanieerkrankungen jedoch sehr selten sind. Die Verbreitung der Tetanie zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit der Verbreitung der Rachitis, insofern wenigstens als in rachitisfreien Ländern die Tetanie kaum vorkommt. Auch die Jahreskurven der beiden Erkrankungen zeigen eine gewisse Ähnlichkeit, sind jedoch keineswegs gleich. Rachitis und Tetanie sind im Frühjahr am häufigsten. Während jedoch die Tetanie in den Sommermonaten fast gar nicht vorkommt, ist die Rachitis in dieser Zeit auch nicht selten. Rachitis und Tetanie haben während des Weltkrieges durch mangelhafte Zufuhr hochwertiger Fette und der an ihnen haftenden Vitamine eine auffällige Zunahme gezeigt. Beide Krankheiten sprechen günstig auf eine Phosphorlebertranbehandlung an. KASSOWITZ sah die Gesamtheit der tetanischen Erscheinungen als nervöse Teilerscheinung der Rachitis an. GYÖRGY faßt die Rachitis und Tetanie nur als zwei verschiedene Phasen einer übergeordneten Stoffwechselstörung auf. Die Störung der Fixierung des Calciums, die der Rachitis und Tetanie gemeinsam ist, weist auf die Möglichkeit tieferer pathogenetischer Zusammenhänge zwischen den beiden Krankheiten hin.

### 9. Die Hyperventilations- oder Atmungstetanie.

GRANT und GOLDMANN haben gezeigt, daß es gelingt, durch forcierte Atmung alle Symptome der Tetanie zu erzeugen. Diese Angaben sind von zahlreichen Autoren bestätigt worden (COLLIP und BACKUS, FRANK, FREUDENBERG und GYÖRGY, ADLERSBERG und PORGES, Selbstversuche). Bei guter Atemtechnik — maximale Expiration, oberflächliche Inspiration — treten nach wenigen Minuten die Zeichen mechanischer und elektrischer Übererregbarkeit auf (ein positives CHVOSTEKsches und ERBSches Phänomen), dann starke Parästhesien und ein positives TROUSSEAU'sches Zeichen und schließlich bei Fortsetzung des erschöpfenden Experimentes, das zur Überwindung der starken Parästhesien besonders im Bereiche der Zwerchfellansätze eine große Willenskraft erfordert, Spontankrämpfe in den Armen und auch in den Beinen. Die experimentelle Hyperventilationstetanie ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie unabhängig von dem Zustand der Epithelkörperchen bei jedem gesunden Erwachsenen und Kinde erzeugt werden kann. Nur genügt bei einer Insuffizienz der Epithelkörperchen schon eine erheblich kürzere Zeit der Hyperventilation zur Auslösung der tetanischen Erscheinungen als beim Gesunden.

Daß der Hyperventilationstetanie auch klinische Bedeutung zukommt, habe ich bei einer Kranken gesehen, die an einer Encephalitis lethargica litt. Eigenartige Atemstörungen in Form von oberflächlicher Inspiration und tiefster Expiration führten zum Auftreten einer mechanischen und elektrischen Übererregbarkeit und schließlich zur klassischen Pfötchenstellung der Hände. Diese Erscheinungen habe ich als Hyperventilationstetanie infolge Atemstörungen bei Encephalitis lethargica gedeutet. ADLERSBERG und PORGES haben sich eingehend mit den verschiedenen klinischen Formen der Atmungstetanie beschäftigt. Sie unterscheiden 3 Gruppen der Atmungstetanie. Die 1. Gruppe umfaßt nervöse Personen, die auf ein seelisches oder körperliches Trauma mit

einem veränderten Atemtyp reagieren, der schließlich einen einzelnen tetanischen Anfall auslöst. Zu einer 2. Gruppe gehören vorwiegend weibliche Individuen mit psychischen Veränderungen, wie sie sich auf hysterischer Grundlage aber auch bei einer Encephalitis epidemica entwickeln können. Diese Patienten zeigen durch Wochen und Monate eine anfallsweise auftretende forcierte Atmung, die zu tetanischen Symptomen führt. Zur 3. Gruppe schließlich gehören Herzranke, dekompensierte Mitralfehler, bei denen unter Mitwirkung ihrer erregbaren Psyche eine Überventilation ausgelöst wird. Charakteristisch für die Fälle von experimenteller und spontaner Überventilation ist das Auftreten einer Alkalose des Blutes (GRANT und GOLDMANN).

Übererregbarkeitserscheinungen, welche die charakteristischen Merkmale schwerster tetanischer Krämpfe tragen, können auch im Anschluß an eine Salyrganinjektion auftreten. Das Salyrgan spielt nicht etwa die Rolle eines auslösenden Faktors bei einer Tetaniebereitschaft, denn die Patienten, die unter der Wirkung des Salyrgans tetanische Anfälle bekamen, hatten vorher keine Zeichen einer Tetanie gezeigt. Die Untersuchung des Mineralstoffwechsels bei der Salyrgandiurese ergab ein erhebliches Ansteigen des Kaliumspiegels im Blute und eine wenn auch nicht ganz regelmäßige Verminderung des Blutcalciums. Der Phosphorgehalt des Blutes bleibt unverändert (NOTHMANN). Das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutplasmas steigt erheblich an (BÖGER und NOTHMANN).

### Pathogenese.

Im Mittelpunkt der Probleme, welche die Pathogenese der Tetanie betreffen, steht die Frage nach der Einheitlichkeit der pathogenetischen Grundlagen der verschiedenen Formen der Tetanie, steht die Frage, inwieweit sich die verschiedenen Formen der Tetanie auf einen Epithelkörperchenmangel bzw. eine Epithelkörpercheninsuffizienz zurückführen lassen.

Am klarsten liegen die Verhältnisse bei der parathyreopriven Tetanie. Der Weg von der Entdeckung der postoperativen Tetanie bis zur Erkenntnis, daß die Entfernung der Epithelkörperchen für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich ist, war lang und reich an Irrtümern. Heute wissen wir aus den Untersuchungen von GLEY, VASSALE und GENERALI, PINELES, ERDHEIM u. a., daß die Exstirpation der Nebenschilddrüsen beim Menschen sowohl wie beim Tier zur Tetanie führt. Die postoperative Tetanie des Menschen ist der parathyreopriven Tetanie der Tiere wesensgleich.

Im Tierversuch lassen sich die klinischen Erscheinungen der Tetanie in ihren verschiedenen Formen nachbilden, je nach der Tierart, die zum Experiment verwendet wird, und je nach den Bedingungen, die für die Versuche gewählt werden. Die Symptome der akuten Tetanie sind beim Hund und bei der Katze am eindrucksvollsten. Im Verlaufe von 24—72 Stunden nach der Exstirpation der Epithelkörperchen entwickeln sich die Erscheinungen bis zu ihrem Höhepunkte. Zuerst treten an einzelnen Muskeln fibrilläre Zuckungen auf, die mechanische und elektrische Erregbarkeit der Nerven ist gesteigert. Umschnürung der Extremitäten führt zu tonischen Muskelkrämpfen. Bald zeigen sich auch spontan tonische Krämpfe und klonische Zuckungen größerer Muskelgruppen. Der Gang wird steif, die Tiere treten mit dem Fußrücken auf und zeigen ein Schütteln einzelner Extremitäten, das durch blitzartige Zuckungen unterbrochen wird. Die Atmung wird unregelmäßig. Plötzlich stürzt das Tier auf die Seite und wird von einem tonisch-klonischen Krampfanfall des ganzen Körpers geschüttelt. Die Temperatur steigt auf 41—42° an. Zeitweise steht die Atmung jetzt ganz still. Das Tier streckt die Extremitäten krampfartig aus und beugt den Kopf weit nach rückwärts. Der akute



Anfall kann abklingen, von leichteren Attacken abgelöst werden, schließlich tritt aber nach mehrmaliger Wiederholung der Krämpfe durch Beteiligung der Atemmuskulatur spätestens nach 14 Tagen der Tod ein. Mit dem Einsetzen der Krämpfe verweigern die Tiere fast jede Nahrungsaufnahme, sie mager ab, entleeren blutige, diarrhoische Stühle. Das Fell wird struppig, die Haare fallen aus. Nach inkompletter Entfernung der Epithelkörperchen entwickelt sich eine chronische Tetanie. Die Muskelkrämpfe treten zurück, und trophische Störungen, begleitet von einer schweren Kachexie, stehen im Vordergrund des klinischen Bildes.

Am besten ausgeprägt ist jedoch die chronische Tetanie bei der Ratte. Zwar führen auch hier kontinuierliche Übergänge von den leichtesten Formen mit raschschlägigem Tremor, vereinzelt gröberen Zuckungen über die schwereren Grade mit spontan eintretenden Klonismen, fibrillären Zuckungen in den Extremitäten bis zu den schwersten Erkrankungsformen, tonischen Krämpfen und epileptiformen Anfällen. Im allgemeinen stehen bei der Tetanie der Ratte aber die trophischen Störungen im Vordergrunde, Ekzeme, hochgradige Abmagerung, Haarausfall, Struppigwerden des Fells. An den Augenlinsen bildet sich ein Schichtstar aus. Vor allem zeigen die Tiere Veränderungen an den Zähnen und an den Knochen. Das neugebildete osteoide Gewebe und Dentin verkalkt verspätet, fehlerhaft oder gar nicht (ERDHEIM). Die Erscheinungen am Skelet haben große Ähnlichkeit mit den Veränderungen, die von der Rachitis und der Osteomalacie her bekannt sind. Bei künstlichen Frakturen kommt es zu fehlerhafter Callusbildung. Der Callus ist außerordentlich kalkarm.

Wird das Parathyreoidgewebe nicht vollständig entfernt, sondern seine Masse durch Exstirpation von nur 2 oder 3 Epithelkörperchen lediglich reduziert, so können die Versuchstiere nach dem operativen Eingriff leichte tetanische Erscheinungen zeigen, von denen sie sich rasch wieder erholen. Die Tiere bleiben zwar symptomfrei, befinden sich aber in dem Zustand einer latenten Tetanie. Unter gewöhnlichen Lebensbedingungen vermögen sie mit dem ihnen verbliebenen Nebenschilddrüsenrest auszukommen. Jeder Eingriff aber, der an die Epithelkörperchenfunktion eine erhöhte Anforderung stellt, sei es das Auftreten von Fieber, sei es das Einsetzen einer Gravidität, sei es der Zwang zu verstärkter Muskelarbeit, sei es die Einverleibung von Substanzen wie Adrenalin, Tuberkulin, Ergotin, Morphin usw., wird die Insuffizienz der Epithelkörperchen manifest werden lassen und zu dem Auftreten tetanischer Erscheinungen führen.

Die Übereinstimmung zwischen der parathyreopriven Tetanie der Tiere und der postoperativen Tetanie des Menschen erstreckt sich nicht allein auf das klinische Bild. Auch in den blut- und stoffwechselchemischen Veränderungen besteht eine Analogie. Menschen und Tiere, denen die Epithelkörperchen entfernt worden sind, zeigen eine starke Verringerung des Gesamtkalkgehaltes besonders aber eine Verminderung der Ca-Ionenkonzentration des Serums. Der Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphor ist vermehrt, die Phosphorausscheidung ist vermindert. Auch der Kaliumspiegel ist erhöht. Die Reaktion des Blutes ist nach der alkalischen Seite verschoben. Im Blute wie im Harn sind bestimmte Stoffe des Eiweißabbaues, die zur Gruppe der Guanidine (Guanidin, Methylguanidin und Dimethylguanidin) gehören, in stark vermehrten Mengen nachzuweisen. Transplantation von Epithelkörperchen auf Tiere wie auf Menschen vermag die Ausfallserscheinungen durch Epithelkörperchenverlust hintanzuhalten, solange wenigstens, wie die Organe ihre normale Struktur behalten und nicht durch regressive Gewebsveränderungen schließlich zum völligen Verschwinden gebracht werden (SCHIFF, v. EISELSBERG, PAYR, BIEDL). Das letzte Beweisstück für die Wesensgleichheit von postoperativer Tetanie

des Menschen und parathyreopriver Tetanie der Tiere wurde von COLLIP geliefert, der zeigen konnte, daß ein aus den Nebenschilddrüsen hergestellter Extrakt instande ist, alle Erscheinungen der tödlichen Tetanie, wie sie nach Entfernung der Epithelkörperchen auftreten, vollkommen zu inhibieren.

Nach mißglückten Versuchen älterer Autoren (VASSALE, BERKELEY und BEEBE) gelang BERMAN, HANSON, vor allem aber COLLIP und seinen Mitarbeitern in den Jahren 1924 und 1925 die einwandfreie Darstellung wirksamer Auszüge aus den Nebenschilddrüsen durch Säurehydrolyse des Gewebes der Epithelkörperchen. Die Substanz hat einen proteinartigen Charakter. Ihre Reindarstellung ist bisher noch nicht gelungen. Nach Injektion des Nebenschilddrüsenextraktes verschwinden alle Störungen, die durch den Nebenschilddrüsenmangel verursacht wurden, im Verlaufe weniger Stunden. Die motorische Übererregbarkeit und die Krampferscheinungen werden beseitigt, der erniedrigte Calciumspiegel des Blutes kehrt zur Norm zurück, die Calciumausscheidung steigt. Die Wirkungsdauer des Hormons hält mehrere Stunden an. Seine erneute Einverleibung hat den gleichen Effekt, so daß es möglich ist, mit ihm ebenso wie mit dem Insulin beim Diabetes mellitus eine Substitutionstherapie zu treiben. Die Stärke der Einwirkung auf den Blutkalk ist von der verabreichten Menge des Epithelkörperchenextraktes abhängig. COLLIP hat daher diese Eigenschaft des Hormons als Testobjekt für die Wirksamkeit seiner Präparate und zu ihrer Eichung verwendet. Er bezeichnet als Einheit  $\frac{1}{100}$  der Dosis, die bei einem 20 kg schweren Hunde innerhalb 5 Stunden einen Anstieg des Blutcalciumspiegels um 5 mg hervorruft. Überdosierung verursacht Hypercalcämie, die zu bedrohlichen Erscheinungen führen kann. Erbrechen, allgemeine Atonie, Bewußtseinstörung tritt auf. Die Viscosität des Blutes steigt an, ebenso der Reststickstoff, der Cl-Gehalt sinkt. Schließlich entwickelt sich ein komatöser Zustand, der in den Exitus übergehen kann.

Die Übereinstimmung im klinischen Bilde, die analogen blut- und stoffwechselchemischen Veränderungen, das Ergebnis der Epithelkörperchentransplantation und die therapeutische Beeinflußbarkeit durch das Parathyreoidhormon beweisen, daß die parathyreoprive Tetanie des Tieres und die postoperative Tetanie des Menschen wesensgleiche Krankheiten sind, die auf dem Ausfall der Tätigkeit der Nebenschilddrüsen beruhen. Da sich die klinisch zur Beobachtung kommenden Formen der Tetanie in ihren wesentlichen Erscheinungen mit der postoperativen Tetanie decken, so ist der Schluß berechtigt, daß sie auch ihre Entstehung einem Funktionsausfall oder einer Funktionsherabsetzung der Epithelkörperchen verdanken oder wenigstens verdanken können. Der Beweis stößt auf Schwierigkeiten, weil unsere klinischen Beobachtungen nur in seltenen Fällen eine pathologisch-anatomische Kontrolle erfahren. Doch können wir auf Grund der Ausführungen über die histologischen Veränderungen an den Epithelkörperchen bei der Tetanie (s. Kapitel „Pathologische Anatomie“) annehmen, daß im Anschluß an während der Geburt entstandene Parenchymblutungen die Organe dauernd oder temporär im Wachstum zurückbleiben und aus der Hypoplasie der Organe eine Epithelkörpercheninsuffizienz resultiert. Wenn diese Veränderungen gerade für die idiopathische Tetanie der Erwachsenen nicht sichergestellt sind, so ist zu bedenken, daß funktionelle Störungen, besonders wenn sie vorübergehend sind, nicht unbedingt mit sichtbaren anatomischen Veränderungen einhergehen müssen. In den blut- und stoffwechselchemischen Daten besteht zwischen der postoperativen Tetanie und den übrigen Formen der Erkrankung eine weitgehende Analogie. Epithelkörperchentransplantationen sind mit Erfolg außer bei postoperativer Tetanie auch bei der Maternitätstetanie durchgeführt worden. Schließlich gelingt es, bei den verschiedenen Tetanieformen durch Injektion des nach COLLIP



hergestellten Parathyreoidextraktes alle Symptome der Erkrankung zu beseitigen. Für die Säuglingstetanie will GYÖRGY das letzte Argument nicht gelten lassen, weil das Colliphormon die gleichen blutchemischen Veränderungen, die es bei der parathyreopriven und infantilen Tetanie hervorruft, auch bei nichttetanischen Kindern mit sicher normaler Epithelkörperchenfunktion bewirkt und damit eine Rückkehr des Blutehemismus zur Norm bei der Säuglingstetanie nicht sicher auf eine vorübergehende Störung der Epithelkörperchenfunktion schließen läßt. Wohl mit Recht hält LENART diesen Einwand GYÖRGYS für einen etwas übertriebenen Skeptizismus. Weiterhin ist aber gegenüber der Auffassung von GYÖRGY einzuwenden, daß das Epithelkörperchenhormon bei gesunden Kindern die Blutreaktion von einem normalen Niveau aus nach der azidotischen Seite verschiebt und den Ca-Spiegel von einer normalen Höhe zum Anstieg bringt, während beim tetanischen Kinde die Veränderungen, welche das Hormon verursacht, zwar in der gleichen Richtung gehen, ihren Ausgang aber von einem wesentlich erniedrigten Ca-Spiegel und von einer in alkalotischer Richtung verschobenen Blutreaktion nehmen.

Auf Grund dieser Darlegungen erscheint die Auffassung begründet, daß die verschiedenen klinisch in Erscheinung tretenden Formen der Tetanie eine einheitliche Genese besitzen und auf einer absoluten oder relativen Epithelkörpercheninsuffizienz beruhen. Für das Auftreten mancher Formen der Tetanie (Überventilationstetanie, gastrische Tetanie) könnte, wie weiter auszuführen sein wird, ein pathogenetischer Mechanismus in Frage kommen, der unabhängig von einer Insuffizienz der Epithelkörperchen wirksam ist. Ob er klinisch überhaupt eine Rolle spielt, ob er ohne eine gleichzeitig bestehende relative Epithelkörpercheninsuffizienz zur Bedeutung gelangt, bleibt aber durchaus fraglich. Selbst jene Autoren, die nicht auf dem Boden einer einheitlichen Genese der Tetanie stehen, geben zu, daß ein Beweis gegen die Annahme einer zumindest funktionellen Insuffizienz der Epithelkörperchen beim Zustandekommen des tetanischen Symptomenkomplexes nicht besteht.

Über die Rolle, welche die Epithelkörperchen im biologischen Geschehen spielen, bestehen zwei Vorstellungen: Nach der einen Auffassung haben sie die Aufgabe, gewisse im Körper entstehende toxische Substanzen, das Guanidin bzw. seine Methylderivate, zu entgiften. Der Ausfall der Epithelkörperchen hat einen abnormen Anstieg dieser Stoffe zur Folge. Die zweite Auffassung sieht in den Epithelkörperchen die Regulatoren des Kalkstoffwechsels. Das Fehlen der Epithelkörperchen führt zu einem Calciummangel. Die Vertreter der ersten Auffassung sehen in der Tetanie eine Vergiftung mit Guanidinen, die Vertreter der anderen Auffassung sehen in den tetanischen Symptomen die Folgen einer Erniedrigung des Calciumspiegels.

Die Fülle motorischer Reizerscheinungen, die sich nach der Exstirpation der Nebenschilddrüsen bei Menschen und Tieren entwickeln, haben die Beobachter, die nach einer Erklärung für das Krankheitsbild suchten, immer wieder in die Richtung gewiesen, daß ein im Körper sich bildendes Krampfgift hier seine Wirkung entfaltet. Eine große Reihe von Autoren waren bemüht, dieses postulierte Tetaniegift im Blute tetanischer Tiere nachzuweisen. FANO und ZANDA, BALDI, BIEDL, MACCALLUM, C. JACOBSON u. a. konnten zeigen, daß ein ausgiebiger Aderlaß die tetanischen Erscheinungen vorübergehend bessert. Infusion von frischem Blut eines normalen Tieres oder von physiologischer Kochsalz- oder Ca-freier RINGER-Lösung mit anschließender Steigerung der Diurese nach teilweiser Entblutung der Tiere führt sogar für 24 Stunden zu einem Sistieren der Krämpfe (MACCALLUM, PATON und FINDLAY, LUCKHART). Diese Beobachtungen sind doch wohl als ein Hinweis darauf zu betrachten, daß bei der Tetanie toxische Substanzen im Blute kreisen, von denen der



Körper durch die angeführten Maßnahmen vorübergehend befreit wird. Die Übertragungsversuche von MACCALLUM sprechen in dem gleichen Sinne. MACCALLUM durchblutete eine Extremität eines tetanischen Tieres mit normalem Blute und brachte dadurch die elektrische Erregbarkeit auf normale Höhe. Wurde wieder tetanisches Blut zugeführt, so trat erneut eine elektrische Übererregbarkeit auf. Übertragung des Blutes eines tetanischen Tieres auf einen gesunden Hund führte zu einer Steigerung der Erregbarkeit des gesunden Tieres. Die toxischen Substanzen, deren Entgiftung Aufgabe der Epithelkörperchen sein soll, entstehen nach DRAGSTEDT bei der Eiweißverdauung im Darm, da Nebenschilddrüsenlose Hunde bei einer Kohlehydraternährung am Leben gehalten werden können, ohne daß tetanische Symptome auftreten.

Über die Natur der Giftstoffe, die bei der Tetanie im Blute kreisen, sind recht verschiedene Ansichten geäußert worden. Vorübergehend war an Ammoniak (BERKELEY und BEEBE) und an die Karbaminsäure (FROUIN, CARLSON und JACOBSON) gedacht worden. Später wurde die Aufmerksamkeit auf bestimmte Eiweißabbauprodukte gelenkt (BIEDL). FUCHS hielt das Ergotin für das Tetaniegift. Der erste Hinweis darauf, daß das tetanieauslösende Gift in der Gruppe der Guanidine zu suchen sei, verdanken wir den Arbeiten des Amerikaners KOCH: Er fand im Harn Nebenschilddrüsenloser Hunde eine Reihe von Aminobasen, das Neurin, Cholin, Guanidin, Methylguanidin und Dimethylguanidin. Vor allem wies er das Methylguanidin, das nach den Untersuchungen von KUTSCHER und LOHMANN sowie von ENGELAND auch im normalen Menschen- und Hundeharn vorkommt, in erheblich vermehrten Mengen nach und nahm an, daß die Aminobasen, die durch Bindung an die Zellkerne unschädlich gemacht werden, beim Fehlen der Nebenschilddrüsen weder an die Zellkerne fixiert noch weiter abgebaut werden können.

Angeregt durch die Entdeckung PEKELHARNIGS, daß die tonische Innervation des Skelettmuskels mit der Entbindung von Kreatin einhergeht, während die tetanische Aktion, selbst zum heftigsten Krampf gesteigert, nichts davon erkennen läßt, haben NOEL PATON und FINDLAY wegen der Verwandtschaft des Kreatins mit dem Guanidin bzw. dem Methylguanidin — Kreatin ist Methylguanidinessigsäure — die Guanidinvergiftung an Katzen studiert. Sie kommen zu dem Resultat, daß das Bild dieser Vergiftung durchaus mit den von ihnen untersuchten Folgezuständen der Epithelkörperchenexstirpation identisch ist und daß in dem Guanidin das langgesuchte Tetaniegift zu suchen sei. Die Befunde KOCHS über die erhöhten Mengen von Guanidin im Harn parathyreopriven Hunde wurden von PATON und FINDLAY sowie von PATONS Schülern BURNS und SHARPE bestätigt und durch den Nachweis einer wesentlichen Steigerung des Guanidins im Blute noch bedeutend erweitert. Bei der Tetanie der Erwachsenen wurde das Guanidin im Blut und im Harn ebenfalls wesentlich vermehrt gefunden (FINDLAY und SHARPE, NATRASS und SHARPE), ebenso in den Faeces tetanischer Kinder (SHARPE). Im Muskel stellte P. S. HENDERSON eine Abnahme des gesamten und des freien Guanidins fest und schließt daraus, daß bei parathyreopriven Hunden das Guanidin in vermehrten Mengen aus den Muskeln ausgeschüttet wird oder daß die Muskeln nicht mehr fähig sind, das Guanidin aufzunehmen. Der Kreatingehalt des Muskels ist sowohl bei der Guanidinvergiftung wie bei der parathyreopriven Tetanie vermehrt (HENDERSON, PALLADIN und GRILICHES). Die Kreatinausscheidung im Harn ist erhöht, die Kreatininausscheidung bleibt unverändert.

Die Guanidinvergiftung hat tatsächlich sehr viele Züge mit der experimentellen parathyreopriven Tetanie gemein. Streck- und Laufkrämpfe, Zittern, epileptiforme Attacken, Atemnot, Gleichgewichtsstörungen kommen in beiden Krankheitsbildern vor. Auch die typische Form der galvanischen Übererreg-

barkeit mit Prävalenz der Öffnungszuckungen läßt sich gesetzmäßig durch Guanidinmengen hervorrufen, die im übrigen keine krankhaften Erscheinungen erzeugen. Die Guanidine haben zwei Eigenschaften, die sie besonders dazu befähigen, die Grundlage für eine Diathese zu bilden: Sie fixieren sich an ihr Substrat, so daß eine einmalige oder selten wiederholte Injektion lang dauernde oder gar erst allmählich hervortretende Wirkungen entfaltet. Sie sind außerdem keine erregenden Gifte, sondern sie setzen zahlreiche nervöse Zentren in einen Zustand von Übererregbarkeit. Wenn man völlig symptomlos vertragene Mengen des Guanidins mit einer unterwirksamen Dosis eines spezifisch auf das Nervensystem wirkenden Reizes oder Pharmakons kombiniert, so treten deren Wirkungen sofort maximal hervor (FRANK, STERN und NOTHMANN). Unter den Guanidinen spielt das Dimethylguanidin die bedeutsamste Rolle, weil es mit ihm gelingt, einen Symptomenkomplex zu erzeugen, welcher das Bild der Tetanie des jungen Kindes, selbst in der Reihenfolge der Erscheinungen, genau reproduziert. Im Stadium der Latenz finden wir bereits die maximale galvanische Übererregbarkeit, wir beobachten einen an Intensität immer mehr zunehmenden Laryngospasmus. Im Augenblick höchster Erschwerung der Atmung setzt der erste eklamptische Anfall ein. Die tonisch-klonischen Attacken mit Bewußtseinsverlust wiederholen sich mehrfach. Während des Anfalls bildet sich ein starker Spasmus der vorderen Extremitäten mit Spreizung der Zehen aus, der auch nach dem Aufhören der Krämpfe bestehen bleibt (FRANK, STERN und NOTHMANN).

Das Dimethylguanidin, das 5mal so giftig ist als das Guanidin, steht dem Kreatin sehr nahe. Es unterscheidet sich von ihm nur durch eine  $\text{CO}_2$ -Gruppe und könnte durch Decarboxylierung leicht aus ihm entstehen. Es ist an eine endogene Entstehung der Guanidine (NOEL PATON) aber auch an eine Entstehung aus exogenen Stoffen besonders der Fleischnahrung gedacht worden (NOEL PATON, BIEDL).

Zahlreiche Autoren haben sich der Auffassung, daß die Tetanie eine Guanidintoxikose ist, angeschlossen (BIEDL, ZONDEK, SUDECK, HERXHEIMER, CURSCHMANN, BERENCSY). Vor allem hat HERXHEIMER in zahlreichen Versuchen die Bedeutung des Dimethylguanidins für die Pathogenese der Tetanie weiter zu stützen versucht.

Die Übereinstimmung zwischen der Tetanie und der Guanidinvergiftung erstreckt sich nicht nur auf das klinische Bild. FRANK und KÜHNAU fanden im Harn wie im Blut tetanischer Individuen erhebliche Mengen von Guanidin, die sie als Methylguanidin und Dimethylguanidin identifizierten. Im Blut wurde in 2 Fällen ein Guanidingehalt von 10,2 mg-% bzw. 4,3 mg-% festgestellt. Wie oben ausgeführt, hatten Untersuchungen von PATON und seinen Mitarbeitern ähnliche Ergebnisse gezeitigt, nur waren die erhaltenen Werte viel geringer, da sie mit einer wenig brauchbaren Methode gefunden worden sind. Eine Vermehrung des Serumphosphors wurde auch bei der Guanidinvergiftung festgestellt (WATANABE, GYÖRGY und VOLLMER, NELKEN). Die Angaben über den Ca-Gehalt des Blutes sind nicht ganz einheitlich. WATANABE (unter UNDERHILL) fand die Ca-Werte des Blutserums meistens erniedrigt, wenn auch nicht sehr ausgesprochen. Nach längerer Darreichung kleiner Guanidingaben fiel der Ca-Gehalt meistens bis zur Hälfte. Auch GYÖRGY und VOLLMER, SHARPE und GOLLWITZER-MEYER stellten eine Senkung des Serumkalkes fest, GOLLWITZER-MEYER allerdings erst zur Zeit tetanischer Anfälle. NELKEN konnte keine Verminderung des Gesamtkalkgehaltes des Blutes finden, weist aber selbst darauf hin, daß seine Untersuchungen über Veränderungen der Ca-Ionen nichts aussagen, und gerade für diese hat BAYER eine Abnahme bis zu 50% nachgewiesen. Weiterhin besteht eine Übereinstimmung zwischen der Tetanie und

der Guanidinvergiftung in der Beeinflußbarkeit der Erregbarkeitssteigerung durch Calcium (NOTHMANN und KÜHNNAU, HERXHEIMER), in der Besserung der Krankheitszeichen durch Salzsäure (GYÖRGY und VOLLMER) in der gleichen Beeinflussung der Herztätigkeit (BURNS und WATSON), der Tätigkeit der Speicheldrüse und des Magens und Darms (KOMAROW) und des Glykogenschwundes in der Leber (BAYER und FORM, FRANK, NOTHMANN und WAGNER, HERXHEIMER). Schließlich geht auch die Guanidinvergiftung ebenso wie die Tetanie mit einer alkalotischen Stoffwechselrichtung einher (WISHART, GYÖRGY und VOLLMER, GOLLWITZER-MEYER).

Gegen die Anschauung, daß die Tetanie eine Vergiftung mit Guanidinen sei, sind eine Reihe von Einwendungen erhoben worden. GREENWALD, NOETHER und RAIDA und LIEGMANN fanden die Guanidine bei parathyreopriven Hunden und Katzen nicht vermehrt. Gegenüber diesen negativen Ergebnissen wies KÜHNNAU die Unbrauchbarkeit der von den Autoren benutzten Methoden nach.

FUCHS stellte auf Grund histologischer Untersuchungen die Behauptung auf, daß das Guanidin für die Entstehung der echten Encephalitis verantwortlich zu machen sei, mit der Tetanie aber nicht das geringste zu tun habe. Ich habe die histologischen Veränderungen bei der Guanidinvergiftung im Sinne von Degenerationen der Ganglienzellen und einer NeuropHagocytose, also unkennzeichnender Giftschädigung, gedeutet. HERXHEIMER fand zunehmend schwere Entartungsveränderungen der Ganglienzellen, NeuropHagocytose und Gliazellreaktionen, aber nichts, was im Sinne einer Entzündung, einer Encephalitis, aufgefaßt werden könnte. Die Guanidine bewirken im Zentralnervensystem nur wenig typische degenerative Erscheinungen, wie sie ebenso bei parathyreopriver Tetanie, wenn auch nicht ganz regelmäßig, festgestellt wurden.

Von großer Bedeutung für die Frage der Identität beider Syndrome ist der Grad ihrer Beeinflussung durch Calcium. KLINGER und FUCHS konnten in mehreren Tierversuchen selbst durch große Calciumgaben keine Besserung der schweren Guanidinerscheinungen erzielen. Auch bei der parathyreopriven Tetanie wirkt das Calcium nach MACCALLUM nur symptomatisch im Sinne einer „Maskierung“ der Krankheitserscheinungen. Es ist nicht imstande, den bedrohlichen Intoxikationsprozeß und damit den letalen Ausgang sicher zu verhindern. LEBSCHKE weist auf die Unsicherheit in der Wirkung selbst großer Calciumdosen hin. Nur mit solchen schweren Tetanieformen lassen sich aber die gegen Kalk refraktären Fälle von Guanidinvergiftungen vergleichen, die KLINGER und FUCHS mitgeteilt haben. Stets handelte es sich um Tiere, denen eine unbedingt tödliche Dosis des Giftes einverleibt worden war, bei denen also von vornherein nur auf eine partielle Wirksamkeit der Calciummedikation gerechnet werden durfte. Mit KÜHNNAU habe ich gezeigt, daß die Symptome der Guanidintoxikose, soweit sie in der Form der charakteristischen motorischen Entladungen, also der epileptischen Anfälle, allgemeinen tonischen Krämpfe und des Laryngospasmus auftreten, durch die Kalkmedikation zum Verschwinden gebracht werden, daß auch die durch das Guanidin hervorgerufene elektrische Übererregbarkeit durch das Calcium für einige Zeit aufgehoben wird. Auch HERXHEIMER hat den mildernden Einfluß des Calciums bei der Guanidinvergiftung festgestellt. Daß es daneben wie bei der parathyreopriven Tetanie Erscheinungen gibt, die durch das Calcium nicht beseitigt werden, beruht offenbar darauf, daß gewisse nervöse Zellelemente durch die Giftwirkung in ihrer Struktur zu weitgehend verändert werden, um noch einer Beeinflussung zugänglich zu sein.

Der Kalkgehalt des Blutes ist, wie bereits oben ausgeführt, bei der Guanidinvergiftung nicht vermindert oder wenigstens nicht immer vermindert. WATANABE und GYÖRGY und VOLLMER fanden eine Hypocalcämie, NELKEN vermißte



sie. SALVESEN lehnte wegen der fehlenden Senkung des Blutkalkes die Guanidintheorie der Tetanie ab. Der Gesamtkalkgehalt des Blutes scheint unter der Wirkung der Guanidine tatsächlich häufig unverändert zu bleiben. Aber auch klinische Tetanieformen gehen nicht immer mit einer Senkung des Blutkalkspiegels einher. Sowohl bei der Magentetanie wie bei der Atmungstetanie fehlt sie. Maßgebend ist der Gehalt des Blutes an Ca-Ionen, und dieser ist nach den Untersuchungen von BAYER und FORM bei der Guanidinvergiftung bis zu 50% herabgesetzt. Wenn NELKEN bei schwerer, schnell tödlich wirkender Vergiftung den Kalkgehalt des Blutes sogar erhöht fand, wobei er übrigens betont, daß die Ca-Ionen durchaus gesunken sein können, so läßt sich dieses Ergebnis nach HERXHEIMER und DRESEL vielleicht dadurch erklären, daß zunächst der für die Übererregbarkeit maßgebende Ca-Gehalt des Nervensystems schon gesunken ist, der Ca-Ionenbestand des Blutes noch nicht vermindert, anfänglich sogar erhöht ist, weil der zunächst angegriffene Gewebskalk ins Blut wandert und erst später sinkt.

Gegenüber der Feststellung, daß parathyreoprive Tiere besonders empfindlich gegen Fleischnahrung sind und durch eine fleischfreie Kost am Leben gehalten werden können, und der Verwertung dieses Befundes zugunsten der Guanidintheorie hat SALVESEN darauf hingewiesen, daß es nicht der Fleischfreiheit der Kost, sondern im wesentlichen Maße dem hohen Kalkgehalt der Milch-Lactose-Weißbrotkost zuzuschreiben sei, wenn die Nebenschilddrüsenlosen Tiere am Leben blieben, da die Milch nach Ausfällung des Kalkes unwirksam wurde. Die Tatsache jedoch, daß Fütterung mit kalkfreier Milch nicht imstande ist, die parathyreoprive Tetanie günstig zu beeinflussen, vielmehr die tetanischen Anfälle sehr rasch wieder zur Entwicklung kommen läßt, kann nicht als Beweis im Sinne SALVESENs angesehen werden. Denn das Auftreten tetanischer Erscheinungen bei parathyreoidektomierten Tieren nach Verfütterung von kalkfreier Milch beruht auf dem großen Kaliumgehalt der Milch, der jetzt nicht mehr durch das Calcium kompensiert wird. Nach Untersuchungen von WAGNER und mir hat Einverleibung von Kaliumsalzen eine ausgesprochen tetanogene Wirkung.

BAYER und FORM suchten bei chronisch mit Guanidin behandelten Tieren nach anatomischen Veränderungen an den Epithelkörperchen in der Annahme, daß sich eine verstärkte Inanspruchnahme durch die entgiftende Funktion der Organe in einer Hyperplasie äußern würde. Eine kompensatorische Vergrößerung der Nebenschilddrüsen wurde nicht gefunden, ist aber wohl auch nicht unbedingt zu erwarten, da sich eine funktionelle Mehrleistung einer Drüse mit innerer Sekretion wohl nicht immer in einer anatomisch faßbaren Änderung kundgeben muß (HERXHEIMER). Wichtiger ist, daß BAYER und FORM bei chronisch vergifteten Ratten die charakteristischen Symptome der chronischen Tetanie nicht nachweisen konnten. Weder Starbildung noch trophische Störungen an den Zähnen ließen sich hervorrufen. Gegenüber diesen Versuchen von BAYER und FORM wendet HERXHEIMER ein, daß offenbar die Ratte ein für die Guanidinversuche wenig geeignetes Tier sei und daß er bei Katzen nach Entfernung der Epithelkörperchen sehr wohl eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber den Guanidinen feststellen konnte. Analog den Mengenabhängigkeiten, wie sie von der parathyreopriven Tetanie her bekannt sind, fand HERXHEIMER bei Tieren, welchen nur ein Epithelkörperchen exstirpiert worden war, ein normales Verhalten. Tiere, denen zwei Epithelkörperchen herausgenommen worden waren, zeigten eine gewisse höhere Empfänglichkeit. Am empfänglichsten gegenüber der Guanidinvergiftung aber waren diejenigen Katzen, denen sämtliche Epithelkörperchen entfernt worden waren. Ganz erledigt scheinen mir die Einwände von BAYER und FORM damit nicht zu sein. Immerhin

wäre es möglich, daß bei Verwendung von Dimethylguanidin am geeigneten Versuchstier Veränderungen gefunden würden, die bei der Darreichung von Guanidin vermißt wurden.

Schon COLLIP ist dem Gedanken nachgegangen, die Beeinflussung der Guanidinwirkung durch das Epithelkörperchenhormon zu untersuchen, ein Gedanke, der bei der Annahme einer Verwandtschaft der Guanidinvergiftung mit der Tetanie nahe liegt. COLLIP konnte bei seinen Versuchen einen antagonistischen Einfluß des Hormons auf das Guanidin nicht feststellen, hält aber trotzdem bei einer näheren Prüfung der Frage ein positives Ergebnis für möglich. KÜHNAU und ich haben später nachgewiesen, daß das Hormon der Epithelkörperchen die Symptome der Dimethylguanidintoxikose unterdrückt. Mit tödlichen Dimethylguanidindosen vergiftete Tiere können durch die Injektion des Hormons am Leben gehalten werden. Bei den mit dem Hormon behandelten Tieren wurden Werte um 2 mg-% Guanidin im Blut gefunden, während bei den nicht behandelten Tieren die 3—5fachen Mengen nachzuweisen waren. Entsprechen die Werte um 2 mg-% der oberen Grenze der Guanidinemengen, wie sie auch im Blute von normalen Menschen und Tieren bestimmt werden konnten, so entsprechen die hohen Werte denjenigen Quantitäten, die im Blute von tetaniekranken Menschen und parathyreopriven Hunden gefunden werden (KÜHNAU). Bei Hunden, die mit Dimethylguanidin vergiftet worden sind, verschwindet also nach Injektion des Nebenschilddrüsenhormons die Guanidinfraction fast vollständig aus dem Blute. HERXHEIMER hat in einer anderen Versuchsanordnung die Guanidinvergiftung durch das Hormon nicht verhindern können. Er aber sowohl wie COLLIP leiten aus ihren Versuchen keine Einwendungen gegen die Guanidintheorie ab. SÜSSMANN hat in neueren Untersuchungen die Beeinflussung der Guanidinvergiftung durch das Epithelkörperchenhormon bestätigt.

Unter dem zwingenden Eindruck der Ähnlichkeit des klinischen Bildes und der blut- und stoffwechselchemischen Veränderungen der Dimethylguanidintoxikose, der parathyreopriven Tetanie und besonders auch der Tetanie des Säuglings vertreten wir nach Ausschaltung der gegen ihn erhobenen Einwände den bereits im Jahre 1921 von FRANK, STERN und mir entwickelten Standpunkt, daß die Guanidine in der Pathogenese der menschlichen Tetanie eine dominierende Rolle spielen. Vielleicht kommt dem Dimethylguanidin diese Rolle nicht allein zu, vielleicht ist es nur ein einzelner aus einem Giftspektrum herausgegriffener Körper, der die Grundlage des Krankheitsbildes schafft. Die Aufgabe der Epithelkörperchen würde dann darin zu suchen sein, die Guanidin-entstehung örtlich zu dämpfen, eine übermäßige Bildung von Guanidinen zu verhindern oder die Guanidine in ungiftige Stoffe weiter zu verwandeln. Bei der nahen Verwandtschaft des Dimethylguanidins und des Kreatins wäre an eine Überführung des Dimethylguanidins in das ungiftige Kreatin zu denken, wofür auch die vermehrte Kreatinausscheidung im Harn bei der Guanidinvergiftung spricht.

Der Guanidintheorie der Tetanie steht eine Auffassung der Erkrankung gegenüber, die alle Symptome des Leidens auf Veränderungen des Calciumstoffwechsels nach Ausfall der Epithelkörperchenfunktion zurückführt.

Das Auftreten zahlreicher Veränderungen im Mineralstoffwechsel parathyreoidektomierter Tiere ist erwiesen. Durch eine Reihe chemischer und morphologischer Untersuchungen ist besonders der Einfluß der Epithelkörperchen auf den Calciumstoffwechsel gesichert. Tiere, die durch eine Parathyreoidektomie tetanisch gemacht worden sind, zeigen eine Erniedrigung des Calciums im Blute. Auch bei der Tetanie des Erwachsenen und der Säuglingstetanie werden niedrige Blutcalciumwerte gefunden. Bei der Magen- und der Hyper-

ventilationstetanie fehlt allerdings die Senkung des Blutkalkgehaltes. Die Ergebnisse der Kalkbilanzen sind so widerspruchsvoll, daß auf eine Kalkverarmung nicht geschlossen werden kann. Die Hypocalcämie ist jedenfalls nicht als Ausdruck der Entkalkung des Organismus zu deuten (SCHOLTZ). Durch Calciumzufuhr lassen sich die Symptome der parathyreopriven Tetanie nie beseitigen. Auch bei der menschlichen Tetanie ist durch die Kalktherapie eine günstige Wirkung zu erzielen. Jedoch ist der Effekt nicht ganz einheitlich (CURSCHMANN). Über die Beeinflussung der Tetanie durch die Fleisch- und Milchkost und über ihre Beziehungen zur Kalktherapie ist bereits gesprochen worden. Einverleibung des Epithelkörperchenhormons führt den erniedrigten Calciumspiegel zur Norm zurück, Überdosierung hat eine Hypercalcämie zur Folge. Der Kalkgehalt des Gehirnes tetanischer Kinder und parathyreopriver Tiere ist herabgesetzt.

Die Veränderungen an den Zähnen parathyreopriver Ratten beweisen auch auf morphologischem Weg das Bestehen einer Anomalie des Kalkstoffwechsels. Die Heilung der Frakturen nebenschildrüsenloser Tiere ist verzögert (MOREL, CANAL). Der Callus ist auffallend kalkarm. Der Gesamtkalkgehalt parathyreopriver Ratten ist nur bei wachsenden Tieren niedriger als bei gesunden. Die Weichteile sind kalkreicher, die Knochen kalkärmer als bei normalen Tieren. Auf die Bedeutung der Epithelkörperchen für den Kalkstoffwechsel weisen auch die Befunde von Hyperplasien der Nebenschilddrüsen bei verschiedenen Erkrankungen des Skelets, wie der menschlichen Rachitis, der Osteomalacie, der senilen Osteoprose oder der spontanen Rachitis der Ratten, hin.

Die Störung des Mineralstoffwechsels bei der Tetanie erstreckt sich nicht allein auf das Calcium. Die Blutphosphate zeigen eine Erhöhung sowohl bei der experimentellen wie bei der menschlichen Tetanie. Die Phosphorausscheidung ist herabgesetzt. Es besteht demnach eine Phosphatstauung. Das Epithelkörperchenhormon senkt den Phosphatgehalt des Blutes und steigert die Phosphatausscheidung (GREENWALD, ALBRIGHT-ELLSWORTH). ROMINGER, MEYER und BOMSKOV halten die Hyperphosphatämie für besonders bedeutsam bei der Entstehung der kindlichen Tetanie. Auch die Kaliumwerte sind bei manifester Tetanie erhöht. Der Natriumhaushalt hat für die Pathogenese der Tetanie kaum eine Bedeutung. Über Veränderungen des Magnesiumstoffwechsels bei der Tetanie ist wenig bekannt. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen scheint der Magnesiumgehalt des Blutes normal oder herabgesetzt zu sein (SJOLLEMA und SEEKLES und SCHOLTZ).

Wenn wir uns nunmehr eine Vorstellung davon machen wollen, unter welchen Bedingungen Störungen des Mineralstoffwechsels zum Auftreten der tetanischen Übererregbarkeit des Nervensystems führen, so müssen wir an die Untersuchungen JACQUES LOEBS über physiologische Ionenwirkungen anknüpfen. JACQUES LOEB fand, daß in physiologisch äquilibrierten Salzlösungen, d. h. in Lösungen, welche die Kationen in den physiologischen Mengenverhältnissen, wie sie im Blut vorkommen, enthalten, eine Vergrößerung des Quotienten  $\frac{Na}{Ca}$  zu einer Erhöhung, eine Verkleinerung des Quotienten zu einer Verminderung der Erregbarkeit der Zellen führt. Man kann also durch eine Änderung des Mengenverhältnisses von Erdalkali- und Alkaliionen in der Umspülungsflüssigkeit auf die Zellen erregbarkeitssteigernd oder erregbarkeitshemmend wirken, je nachdem in der Lösung Na- bzw. K- oder Ca-Ionen überwiegen. Aus kolloidchemischen Untersuchungen schließt HÖBER, daß die Nervenirregbarkeit an den Quellungs Zustand bestimmter Erregungskolloide gebunden ist. Der Quellungs Zustand wird durch Ionenverschiebungen modifiziert, und aus diesen Änderungen resultiert eine gesteigerte bzw. herabgesetzte Erregbarkeit. FREUDENBERG



und GYÖRGY nehmen ganz allgemein an, daß die Nervenregbarkeit durch ein Gleichgewicht bestimmt wird, welches zwischen den Ca-Ionen des Serums und dem in den nervösen Gewebselementen gebundenen Calcium besteht. Durch die Verminderung des ionisierten Ca — denn nur das ionisierte Ca ist von Bedeutung für den nervösen Einfluß auf die lebende Zelle — würde die Nervenregbarkeit erhöht und damit die Möglichkeit tetanischer Krämpfe gegeben. Nach Untersuchungen von MACCALLUM, LAMBERT und VOGEL bewirkt die Durchströmung einer Extremität mit Blut, das durch Dialyse calciumarm gemacht worden ist, tetanieähnliche Krämpfe und eine Übererregbarkeit der Nerven dieser Extremität gegenüber dem galvanischen Strom mit besonders starker Senkung der Reizschwelle für Öffnungszuckungen. TREDELENBURG und GOEBEL konnten durch Prüfung des Serums von Tetaniekranken am isolierten Froschherzen eine Abnahme der Calciumionenkonzentration nachweisen. Der ultrafiltrierbare Anteil des Serumcalciums wurde von PINCUS, PETERSON und KRAMER, MORITZ, KLINKE und SCHOLTZ vermindert gefunden.

Die Calciumionenkonzentration des Blutes ist nicht vom Gesamtgehalt des Organismus an Calcium abhängig, sondern sie steht nach RONA und TAKAHASHI mit der H-Ionenkonzentration des Blutes in direkter und der Bicarbonatkonzentration in umgekehrter Proportion. Die Menge des ionisierten Kalkes ist um so größer, je saurer, sie ist um so kleiner, je alkalischer das Blut ist:  $\text{Ca} = k \cdot \frac{\text{H}}{\text{HCO}_3}$

oder  $\frac{\text{Ca} \cdot \text{HCO}_3}{\text{H}} = \text{konstant}$ . Außer den Carbonaten zeichnen sich nach FREUDENBERG und GYÖRGY noch die Phosphate durch ihre Avidität zum Kalk, durch ihre kalkfällende Wirkung aus und dürfen neben den Bicarbonaten nicht vernachlässigt werden. Von Bedeutung sind vor allem die sekundären Phosphate, da bei den sauren Phosphaten die kalkfällende Wirkung des Phosphatanions durch die saure Komponente dieser Salze kompensiert wird. Aus diesem Grunde haben FREUDENBERG und GYÖRGY der RONA-TAKAHASHISCHEN Gleichung die Form gegeben:  $\text{Ca} = k \cdot \frac{\text{H}}{\text{HCO}_3 \cdot \text{HPO}_4}$  oder  $\frac{\text{Ca} \cdot \text{HCO}_3 \cdot \text{HPO}_4}{\text{H}} = \text{konstant}$ . Die

Formel umgreift die Beziehungen der Ca-Ionen zu den Bicarbonaten und Phosphaten. Erhöhung der Bicarbonat- oder Phosphationenkonzentration sowie Erniedrigung der H-Ionenkonzentration bewirkt eine Verminderung der Ca-Ionen und kann daher tetanigen wirken. Verminderung der H-Ionenkonzentration bedeutet Alkalose. Ebenso muß eine einseitige nicht kompensierte Steigerung der Bicarbonat- oder der sekundären Phosphationenkonzentration die Blutreaktion in alkalischer Richtung verschieben (GYÖRGY). Gleichzeitig ist es auch die Vermehrung der Kaliumionen, der Anstieg des Quotienten  $\frac{\text{K}}{\text{Ca}}$ , der für die Erregbarkeitssteigerung der neuromuskulären Apparate verantwortlich gemacht werden muß (GYÖRGY, FRANK, NOTHMANN, GUTTMANN und WAGNER, ADLERSBERG und PORGES, RONA und PETOW). Daß bei den verschiedenen Formen der Tetanie der P-Gehalt des Serums erhöht ist und daß bei der manifesten Tetanie auch die Kaliumwerte vermehrt sind, wurde bereits mehrfach erwähnt.

Im Tierversuch steigert die Zuführung von Alkalien die tetanischen Erscheinungen (WILSON, STEARNS und JANNEY). Bei normalen Individuen ruft die Einverleibung von Kalium- und Natriumsalzen tetanische Symptome hervor. Auch die Reaktion der Lösung spielt eine Rolle. Das alkalische  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  wirkt stärker als das saure  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Das neutrale KCl ist ebenfalls wirksam. Von den Natriumsalzen üben nur die alkalisch reagierenden einen tetanigenen Effekt aus. Das alkalische  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  hat eine deutliche Wirkung, das saure

$\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ist, selbst in großen Dosen verabreicht, unwirksam (NOTHMANN und WAGNER). Offenbar spielt aber auch in den sauren Phosphatlösungen das Phosphation eine gewisse Rolle. Denn bei Einverleibung anderer Lösungen fanden WAGNER und ich ebenso wie VAN PAASSEN kein Gleichbleiben der elektrischen Erregbarkeit, sondern sogar eine Herabsetzung. Das alkalische  $\text{NaHCO}_3$  und das Natrium aceticum, das im Körper zu Natrium bicarbonicum verbrannt wird, erzeugen eine Übererregbarkeit mäßigen Grades.  $\text{NaCl}$  ist unwirksam (NOTHMANN und WAGNER). Das saure Ammoniumphosphat  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  wirkt sogar erregbarkeitsherabsetzend (ADLERSBERG und PORGES, NOTHMANN und WAGNER).

Bei latent tetanischen Kindern sah JOHANNSEN nach Zufuhr von  $\text{NaHCO}_3$  manifeste Symptome der Tetanie auftreten. Besonders krampferregend wirken die Kalisalze bei der Säuglingstetanie (FINKELSTEIN, ZYBELL, LUST, LARSSON und WERNSTEDT). HOWLAND und MARRIOT lösten bei Kindern mit latenter Tetanie durch Alkalizufuhr schwere tetanische Krämpfe aus. JEPSON weist den Phosphatanionen als auslösende Faktoren der Tetanie eine viel größere Wirkung zu als den Kationen. BINGER hat bei seinen Untersuchungen über die Erzeugung tetanischer Krämpfe durch Phosphatgemische von wechselnder Wasserstoffionenkonzentration gezeigt, daß die Wirksamkeit der Phosphate ihre Grenze bei  $\text{pH} = 6,0$ , das ist eine ganz schwach saure Lösung, findet. Lösungen mit niedrigerer  $\text{pH}$  erzeugen keine Tetanie, solche mit höherer  $\text{pH}$  lösen regelmäßig tetanische Krämpfe aus. Nach BINGER, TISDALL und CLARK hat die intravenöse Injektion von basischen und sauren Phosphaten eine starke Abnahme des Blutkalkes zur Folge. Tetanie tritt nur nach Einverleibung basischer Phosphate auf, weil nur das basische Phosphat einen alkalotischen Zustand hervorzurufen vermag (GYÖRGY).

Es wirkt daher eine Kationenverschiebung zugunsten der Alkalien besonders des Kaliums erregbarkeitssteigernd. Der Effekt ist um so größer, je stärker alkalisch die verwandten Salzlösungen sind. Auch dem Phosphatanion kommt eine erregbarkeitssteigernde Wirkung zu, jedoch nur, wenn basische Phosphate verabreicht werden. Bei Injektion saurer Phosphate wird die Phosphatwirkung durch die Säurewirkung kompensiert. Diese Beobachtungen führten FREUDENBERG und GYÖRGY zu der Auffassung, daß die alkalotische Verschiebung des Säurebasengleichgewichts das auslösende Moment für die tetanischen Erscheinungen ist.

Eine Reihe von Autoren haben bei den verschiedenen Formen der Tetanie einen Zustand von Alkalose gefunden (WILSON, STEARNS und THURLOW, CRUICKSHANK, GOLLWITZER-MEYER, HASTINGS, MURRAY und MURRAY jun., UNDERHILL und BOGERT, FREUDENBERG und GYÖRGY). Die Reaktionsänderung des Blutes als Ursache für die Tetanie kommt am klarsten bei der Hyperventilationstetanie zum Ausdruck. Durch länger anhaltende oberflächliche Inspiration bei forcierter Expiration wird die Kohlensäure in verstärktem Maße aus dem Blute entfernt. Die Kohlensäurespannung des Blutes wird soweit herabgedrückt, daß der Körper das  $\text{CO}_2$ -Defizit nicht mehr kompensieren kann. Die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes nimmt ab, und es kommt zu einer echten Alkalose. Die geänderte Blutreaktion führt zu einer Entionisierung des Calciums, ohne daß die Gesamtmenge von Calcium sich ändert, und damit zum Auftreten von Tetanie.

Ganz ähnlich wie bei der Atmungstetanie liegen die Verhältnisse bei der Tetanie im Anschluß an starkes Erbrechen von saurem Magensaft. Die starken Säureverluste führen zu einer relativen Bicarbonaterhöhung im Blut und zu einer Erniedrigung des ionalen Calciums mit konsekutiver Tetanie. Auch bei der Magentetanie ist der Gesamtkalkgehalt des Blutes nicht vermindert. SCHOLTZ

fand bei dieser Form der Tetanie eine starke Veränderung des Lösungszustandes des Serumcalciums. Der Kolloidanteil des Calciums stieg auf 61,3% gegenüber 40—45% beim Normalen.

Ein weiterer Beweis für die bei der Tetanie bestehende alkalotische Stoffwechselrichtung ist darin zu sehen, daß Stoffe, welche azidotisch wirken, die Tetaniesymptome günstig beeinflussen. FREUDENBERG und GYÖRGY beschrieben den günstigen Einfluß des Salmiak, SCHEER verabreichte Salzsäure, PORGES und ADLERSBERG sahen nach Darreichung des sauren Ammoniumphosphates Besserung der tetanischen Symptome auftreten. Das Ammoniumchlorid bzw. das Ammoniumphosphat verbindet sich mit dem Natrium bicarbonicum des Blutes zu Ammoniumcarbonat und Natriumchlorid bzw. Ammoniumcarbonat und Natriumphosphat. Das Ammoniumcarbonat wird zu Harnstoff synthetisiert. Durch den Verbrauch des Natrium bicarbonicum werden dem Blute alkalische Valenzen entzogen und die Acidität des Blutes steigt. Diese Veränderung wiederum führt zu einer verstärkten Ionisation des Blutkalkes und wirkt dadurch antitetanigen. Nach GAMBLE, ROSS und TISDALL und FREUDENBERG und GYÖRGY ist auch die Calciumtherapie eine Säurebehandlung. Auf Grund von Versuchen über die Säureausscheidung nach Verabreichung von Calcium chloratum kommt GYÖRGY zu dem Schluß, daß eine Vermehrung der Calciumionen auch eine Zunahme der H-Ionen zur Folge haben muß. Kalksalze mit anorganischem Anion haben daher einen azidotischen Effekt und wirken antitetanigen. Kalksalze mit organischem Anion sind unwirksam, weil sie im Organismus zu Bicarbonaten oxydiert werden und auf diese Weise die azidotische Wirkung des Calciums paralysieren. Nach GAMBLE, ROSS und TISDALL verbindet sich bei Darreichung von Calciumchlorid das Calciumion im Darm mit dem Phosphor und den Fettsäuren zu unlöslichen Salzen, die nicht resorbiert werden. Das Chlorion hingegen verdrängt einen Teil der Carbonationen. Dadurch sinkt die Alkalireserve und die Blutacidität steigt.

Die Calciumausscheidung im Harn nimmt während der Salmiakmedikation stark zu, während die Gesamtmenge des Serumkalkes gar nicht oder nur sehr wenig ansteigt, manchmal sogar noch weiter absinken kann (GREENWALD, SCHOLTZ).

Auf einen Punkt muß noch hingewiesen werden: Das sind die engen Beziehungen, die zwischen der Säuglingstetanie und der Rachitis bestehen. GYÖRGY geht bei der Erklärung des Zusammenhanges davon aus, daß bei der unkomplizierten Rachitis neben der Phosphatverminderung auch eine leichte Calciumsenkung vorhanden ist. Unter dem Einfluß besonderer Faktoren — hormonale Frühjahrskrise, relativ phosphorreiche Ernährung, Kuhmilch — kommt es zu einer Umstimmung des Stoffwechsels. Die Verminderung des Serumkalkes macht weitere Fortschritte, der Phosphatgehalt steigt, die Stoffwechselrichtung wird alkalotisch. Die für die Rachitis charakteristische blutchemische Störung erfährt eine tetanische Umkehr.

Das Hormon der Epithelkörperchen führt nach den Untersuchungen von CANTAROW, CAVEN und GORDON, HUEPER und CSEPAI und WEISS, wenn es in großen Dosen injiziert wird, ebenfalls eine Azidosis des Blutes herbei.

Calciumverminderung und Phosphorvermehrung im Serum vermögen allein keine tetanischen Erscheinungen auszulösen, wenn diese blutchemischen Veränderungen mit einer azidotischen Stoffwechselrichtung einhergehen. Das sehen wir am Beispiel der Nephritis. Bei Nephritiden ist die Gesamtcalciummenge des Blutes stark herabgesetzt und der Gehalt an anorganischem Phosphor vermehrt (KRAMER, ZONDEK, PETOW und STEBERT). Gleichzeitig aber besteht eine Azidose (STRAUB und CL. MEYER). Das Auftreten tetanischer Reaktionen



ist mit dem Bestehen einer Azidose nicht zu vereinen, selbst wenn die übrige Ionenkonstellation sie begünstigt.

Das vorliegende Tatsachenmaterial weist auf die große Bedeutung hin, welche die Alkalose für das Auftreten der Tetanie hat. Die Alkalose führt zu einer Phosphatstauung. Diese wiederum bewirkt eine Herabsetzung des ionalen Calciums im Blute. Die Verminderung der Calciumionenkonzentration im Blute führt zu einer Abspaltung von Calcium aus den Gewebsskolloiden der Nervensubstanzen und dadurch zur nervösen Übererregbarkeit. Die Entionisierung des Calciums ist letzten Endes die auslösende Ursache für den tetanischen Anfall.

Die Auffassung der Alkalose als alleinige Ursache für das Auftreten tetanischer Erscheinungen ist vielfach bestritten worden. Eine Reihe von Autoren fanden die Wasserstoffionenkonzentration unverändert (HASTINGS und MURRAY, ELIAS und KORNFELD, DRUCKER und FABER). TOGAWA stellte im akuten Stadium der Tetanie eine Azidose fest, im latenten Stadium nur eine leichte Alkalose. GREENWALD lehnt jeden Einfluß der Alkalose ab. Nach den Untersuchungen von DAVIES, HALDANE und KENNAWAY besteht nur eine geringe Veränderung der Blutreaktion, die, wie GREENWALD meint, ebenso wie bei der Akapnie und beim Shock in einer Verminderung der peripheren Zirkulation ihre Ursache hat und die durch Sauerstoffinhalation behoben werden kann. Hyperventilation führt zu Anoxämie und Vasokonstriktion. Anoxämie hat eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit zur Folge. TEZNER zeigte in einem Selbstversuche, daß die intravenöse Injektion einer Bicarbonatlösung in dem gleichen Ausmaße wie die Hyperventilationstetanie zu einer Alkalose führen kann, ohne daß Tetanie auftritt. KL. GOLLWITZER-MEYER, welche selbst die Alkalose bei der Atmungstetanie gefunden hat, rät zur Vorsicht bei der Beurteilung der Rolle, die sie bei der Auslösung tetanischer Symptome spielt. Denn im Zusammenhang mit der Hyperventilation treten im Organismus Störungen verschiedener Art auf. Zunächst entstehen Ionen- und Wasserverschiebungen innerhalb des Blutes, dann entwickeln sich ähnliche Verschiebungen zwischen Gewebe und Blut. Eine Blutverdünnung führt zur Abnahme der  $O_2$ -Bindungsfähigkeit des Blutes. Die  $O_2$ -Dissoziationskurve wird pleonektisch und dadurch die  $O_2$ -Abgabe an das Gewebe erschwert. Die gesamten Kreislaufverhältnisse gestalten sich weniger günstig. Die Alkalose ist nach GOLLWITZER-MEYER sicherlich nur für einen Teil der Erscheinungen verantwortlich zu machen.

Nach GYÖRGY beruhen die unterschiedlichen Ergebnisse der Untersuchungen zum Teil auf der Unzulänglichkeit der gebrauchten Methoden, zum Teil auf dem Umstand, daß krampffreie und krampffreie Stadien der Erkrankung nicht scharf genug voneinander getrennt worden sind. GYÖRGY glaubt, daß die Alkalose nicht primär, sondern sekundär infolge erhöhter Atemtätigkeit zustande kommt. Ebenso wie bei der Hyperventilationstetanie sinkt zuerst der  $CO_2$ - und der Bicarbonatgehalt des Blutes. Der starke  $CO_2$ -Verlust kann allmählich nicht mehr kompensiert werden. Die Blutflüssigkeit verarmt an Wasserstoffionen. Die Folge ist eine Verschiebung des Säure-Basengleichgewichts im Blut gegen die alkalische Seite in den krampffreien Zeiten. Im Anschluß an die erhöhte intermediäre Säurebildung durch die Krämpfe kann die Alkalose leicht in eine Azidose umschlagen. Bicarbonatkonzentration und alveoläre  $CO_2$ -Spannung nehmen weiter ab. Die Säurestauung wird wieder überwunden, der alkalotische Zustand stellt sich ein. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung können auf diese Weise Alkalose und Azidose öfters einander ablösen. Noch deutlicher lassen sich die Verhältnisse durch Prüfung der Säureausscheidung im Harn demonstrieren. Die Epithelkörperchenexstirpation hat zunächst eine starke Verminderung der Säurewerte im Harn zur Folge. Die Titrationsacidität ist

entsprechend der stark verminderten Phosphatausscheidung niedrig, die  $pH$  steigt, und die Ammoniakausscheidung sinkt (GREENWALD, UNDERHILL, WILSON, STEARNS und JANNEY). Treten manifeste Erscheinungen der Erkrankung auf, so steigt die Säureausscheidung im Harn, die  $pH$ -Werte werden geringer, Phosphate werden vermehrt ausgeschieden, mit ihnen steigt die Titrationsacidität, und die  $NH_3$ -Werte gehen ebenfalls in die Höhe (GREENWALD, WILSON, STEARNS und JANNEY).

Die Bedeutung der Alkalose für das Auftreten tetanischer Erscheinungen spricht gegen die ausschließliche Ca-Theorie in der Pathogenese der Tetanie. Dazu kommen eine Reihe weiterer Einwände. Zwar lassen sich die akuten tetanischen Symptome durch Ca beseitigen. Die trophischen Störungen, die mangelhafte Verkalkung des Dentins der Nagezähne der Ratte und die Kataraktbildung entziehen sich jedoch der Beeinflussung. Auch die zahlreichen Argumente, die für die Vergiftungstheorie angeführt worden sind — Aderlaßwirkung, Wirkung einer Ca-freien RINGER-Lösung usw. — wären hier noch einmal zu erwähnen. Schließlich sei noch bemerkt, daß das Hormon der Epithelkörperchen auch in solchen Tetaniefällen eine günstige Wirkung ausübt, in denen der Calciumgehalt des Blutes nicht erhöht wird, daß sich die Erscheinungen der Tetanie nach Verabreichung des Hormons in kurzer Zeit bessern, während der Höhepunkt seiner Wirkung auf das Calcium erst nach 16 Stunden eintritt, daß parathyreoprive Hunde durch Calcium zwar symptomfrei gemacht werden können, aber trotzdem zugrunde gehen, während sie durch das Hormon am Leben erhalten werden (BERENCSY). Nach Durchschneidung des Splanchnicus sinkt der Calciumgehalt des Blutes bis auf 6 mg-% und hält sich 1—2 Wochen auf dieser Höhe, ohne daß Tetanierscheinungen auftreten (BERG, HESS und SHERMANN).

Zwischen der Lehre, die in einer Minderung des Calciumgehaltes der Säfte und Organe bzw. in einer Störung des Elektrolytgleichgewichtes bei der Tetanie das Wesentliche sieht und der Annahme eines spezifischen Tetaniegiftes ist eine Verbindung dadurch hergestellt, daß nach beiden Auffassungen die tetanischen Symptome ihren Ausgang nehmen von der alkalotischen Umstimmung des Organismus. Auch bei der Guanidinvergiftung besteht die gleiche alkalotische Richtung des Stoffwechsels (WISHART, GYÖRGY und VOLLMER, GOLLWITZER-MEYER) mit einer Phosphatstauung (WATANABE, GYÖRGY-VOLLMER, NELKEN) und Verminderung des Blutkalkes (NOEL PATON, GOLLWITZER-MEYER, SHARPE, GYÖRGY und VOLLMER), besonders aber der Herabsetzung der Calciumionenkonzentration (BAYER). Auch die Beschickung des Muskels mit Guanidin scheint hinsichtlich des Kalium-Calciumgleichgewichts physikalisch-chemische Veränderungen hervorzurufen, die denen beim Tetaniekranken entsprechen (S. G. ZONDEK und BENATT). Im Muskel nimmt der relative Ca-Gehalt zu. Für die Funktion der Zelle ist dieser Anstieg gleichbedeutend mit einer Verminderung des dem Kalium antagonistisch gerichteten Ca-Gehaltes.

BAYER hat die Meinung geäußert, daß die Epithelkörperchen durch die Guanidinvergiftung so belastet werden, daß sie ihre normale Funktion der Kalkregulierung nicht mehr ausüben können. FRANK, STERN und ich haben über die Art und Weise, wie das Guanidin die Funktionsbedingungen der Zentren und neuro-plasmatischen Endapparate ändert, die Auffassung vertreten, daß die Fixation des Guanidins an die lebende Substanz die Bindung des Calciums an den Plasmakolloiden lockert und so das Calcium aus den Plasmakolloiden verdrängt. Ein Überangebot an Calcium würde dann die Symptome der Guanidintoxikose ebenso beseitigen wie bei der Tetanie. Das Hormon der Epithelkörperchen könnte das Guanidin entweder zu unwirksamen Substanzen

abbauen, oder es könnte das Guanidin in den Geweben in einer Form binden, in der es keine Wirkungen zu entfalten vermag.

Wenn wir uns nunmehr eine Vorstellung von der Pathogenese der Tetanie machen wollen, so können wir zusammenfassend folgendes feststellen: Mangel oder Insuffizienz der Epithelkörperchen führt zu einer Störung des Abbaus gewisser Eiweißkörper. Es entstehen eine Reihe giftig wirkender proteinogener Amine, unter denen das Dimethylguanidin das wichtigste ist. Diese Stoffe, die unter normalen Bedingungen von dem Epithelkörperchenhormon zu unwirksamen Körpern abgebaut oder gebunden werden, entziehen den Geweben das Kalk, dadurch, daß sie durch eine alkalotische Umstimmung und P-Stauung eine relative Verarmung des Blutes an Ca-Ionen und eine Verdrängung des Calciums aus den Geweben herbeiführen oder dadurch, daß sie sich selbst an die lebende Substanz fixieren und auf diesem Wege den Kalk aus dem Gewebe verdrängen. Die Verarmung des Blutes und der Gewebe an ionisiertem Kalk führt zu einer Übererregbarkeit des Nervensystems, dem charakteristischen Symptom der Tetanie. Eine relative Insuffizienz der Epithelkörperchen läßt die latente tetanische Diathese zur Entwicklung kommen. Hierbei wird ständig so viel Dimethylguanidin wirksam, daß die Erregbarkeitskonstellation der in Betracht kommenden Zentren dauernd verschoben ist. Die Prüfung der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit läßt diesen Latenzzustand erkennen (FRANK). Zunahme der Epithelkörpercheninsuffizienz z. B. in der Gravidität, beim Auftreten von Fieber oder schweren Störungen des Elektrolytgleichgewichts, wie Zunahme der Kaliumionen oder Phosphationen bei der Kuhmilchernährung des Säuglings, Säureverlust durch Erbrechen bei der Pylorusstenose, läßt die latente tetanische Diathese zur manifesten Tetanie exacerbieren.

Die für die Tetanie charakteristische Ionenkonstellation kann auch eintreten, ohne daß eine Insuffizienz der Epithelkörperchen vorhanden sein muß. Der Mangel an ionisiertem Kalk führt auch dann zu den neuro-muskulären Reizerscheinungen der Tetanie. Wir sehen das am Beispiel der Atmungstetanie und der Tetanie im Verlaufe einer Salyrgandiuurese. Auch das Bild der Magentetanie ist zu entwickeln, ohne daß eine Epithelkörpercheninsuffizienz notwendigerweise angenommen werden muß. Die Auffassung von der einheitlichen Genese der Tetanie, die in der Epithelkörpercheninsuffizienz die Ursache der Erkrankung sieht, würde dadurch wieder in Frage gestellt. Die Möglichkeit, daß die gleiche Ionenkonstellation wie bei der Tetanie sich entwickelt und tetanische Erscheinungen auftreten, ohne daß die Epithelkörperchen beteiligt sind, besteht. Daß sie bei der Entwicklung der klinischen Tetanieformen eine Rolle spielt, ist allerdings nicht erwiesen.

Die Tetanie ist charakterisiert durch eine Übererregbarkeit des gesamten Nervensystems. Die Frage, in welche Teile des nervösen Apparates der Sitz der Übererregbarkeit zu verlegen ist, wurde durch anatomische Untersuchungen des Zentralnervensystems, mit Hilfe der experimentellen Forschung und auf Grund der Beobachtung der klinischen Erscheinungen zu lösen gesucht. Die pathologisch-anatomischen Arbeiten haben, wie in einem früheren Abschnitt ausgeführt worden ist, bisher keine befriedigenden Ergebnisse gezeitigt. Bestimmte anatomische Veränderungen sind bisher als Grundlage der nervösen Erscheinungen der Tetanie nicht gefunden worden.

Die experimentelle Forschung ist erfolgreicher gewesen. Sie konnte zunächst zeigen, daß das führende Symptom der Tetanie, die galvanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven, peripheren Ursprungs ist. Wird nämlich einem Versuchstier das Rückenmark durchschnitten oder eine Extremität enerviert, so tritt nach der Parathyreoidektomie elektrische Übererregbarkeit der motorischen Nerven auf, falls zwischen den beiden Eingriffen keine allzu lange Zeit verfließen



ist. Nach Durchschneidung des Rückenmarkes oder Durchtrennung der Extremitätennerven bei einem Tiere mit manifesten tetanischen Symptomen bleibt die galvanische Übererregbarkeit auch in den gelähmten Extremitäten bestehen, ist also nicht an die Verbindung des Muskels mit der motorischen Ganglienzelle oder höheren Zentren in der Medulla oblongata gebunden (BIEDL). Für die periphere Lokalisation der elektrischen Übererregbarkeit sprechen auch die berühmten Durchblutungsversuche von MACCALLUM. Er verband die Arteria und Vena femoralis eines normalen Hundes mit der Carotis und Jugularis eines tetanischen Tieres. Die peripheren Teile der Nerven und Muskeln der Extremität des gesunden Tieres wurden vom Blute des tetanischen Hundes umspült, während das Rückenmark noch normales Blut erhielt. Schon nach einer Stunde trat eine galvanische Übererregbarkeit des Hüftnerven auf. Rückführung in den ursprünglichen Zustand, d. h. Durchblutung der Extremität mit normalem Blute führte, auch wieder zu normaler galvanischer Erregbarkeit. NOEL PATON führte den Beweis, daß der Sitz der Übererregbarkeit nicht die Nervenfasern, sondern der Nervenendapparat ist. Er versorgte den peripheren Abschnitt des Beines eines gesunden Hundes mit dem Blute eines tetanischen Hundes und den peripheren Teil des Beines dieses tetanischen Tieres mit dem normalen Blut des gesunden Tieres. Das gesunde Tier zeigte eine Steigerung der galvanischen Erregbarkeit nicht nur am Nervus tibialis posticus, sondern auch am Stamm des Nervus ischiadicus, der doch nur von normalem Blut umspült war. Die Erregbarkeit des gesunden Tieres nahm sowohl am Nervus tibialis posticus wie auch am Nervus ischiadicus ab, obgleich der Stamm des Hüftnerven des tetanischen Hundes auch noch von Tetanieblut umspült war.

Die fasciculären Zuckungen, das Zittern und die klonischen Krämpfe sind spinalen Ursprungs. Sie treten beim parathyreopriven Tier auch nach Durchschneidung des Rückenmarkes in den gelähmten Extremitäten auf und verschwinden in der Extremität, deren Nerven durchschnitten werden, sofort (LANZ, BIEDL, FALTA, NOEL PATON und FINDLAY, LUCKHARDT, SHERMAN und SERBIN). Sie können durch Adrenalininjektionen ausgelöst werden (FALTA) und kommen durch autochthone Erregungen der spinalen Vorderhornzellen zustande oder bei der bestehenden erhöhten Erregbarkeit auch auf dem Wege des Reflexes.

Die Rigidität der Muskulatur und die tonischen Krämpfe werden von höher gelegenen Zentren beherrscht. NOEL PATON und FINDLAY schieben hierfür dem Kleinhirn eine besondere Rolle zu. SPIEGEL und NISHIKAWA konnten jedoch zeigen, daß die Abtragung des Kleinhirns das Auftreten spontaner tonischer Krämpfe nicht verhindert. Nach den Untersuchungen dieser beiden Autoren sind die Zentren für die tonischen Krämpfe im Pons und in der Medulla oblongata zu suchen. Das Kleinhirn dürfte hingegen an der Gleichgewichtsstörung und dem schwankenden Gange der tetanischen Tiere beteiligt sein (LANZ, BIEDL). FRANK sieht bei der Tetaniestellung nicht im Spasmus, sondern in der Haltung das Primäre. Diese unbewußt und unwillkürlich eingenommenen Haltungen werden sehr häufig bei der Paralysis agitans angetroffen, wo sie als Folge einer Enthemmung gewisser Mittelhirnzentren durch Erkrankung des Globus pallidus aufgefaßt werden, sind also wahrscheinlich subcorticalen Ursprungs. In Analogie zu Untersuchungen von GRAHAM BROWN, der bei Affen nach Abtragung des Vorderhirns vor den vorderen Vierhügeln durch Reizung einer Stelle im Nucleus ruber eine der Tetaniestellung ähnliche Haltung auslösen konnte, nimmt FRANK an, daß die Tetaniestellung und Krampfung eine Leistung der vordersten Partien des Nucleus motorius tegmenti EDINGERS ist. (Über das Zustandekommen des TROUSSEAU'schen Phänomens s. Kapitel Symptomatologie.) Das Zusammentreffen von tetanischen Krämpfen mit epileptiformen

Konvulsionen weist darauf hin, daß auch die motorischen Rindenfelder an der erhöhten Erregbarkeit beteiligt sein können. Besonders sind bei Kindern die höheren Zentren häufiger und stärker betroffen (ESCHERICH). Auch in entgegengesetzter Weise machen sich corticale Einflüsse bemerkbar. Nach Abtragung der motorischen Rindenfelder einer Hirnhälfte bleibt die Tetanie auf der gekreuzten Körperhälfte nicht nur bestehen, sondern die Körperhälfte, deren motorische Region excidiert wurde, wird sogar viel stärker von den tetanischen Krämpfen betroffen als die andere Seite (BIEDL, LANZ). Besonders aufschlußreich in dieser Beziehung ist ein von SPIEGEL beschriebener Fall. Bei einem Kranken mit latenter Tetanie bildeten sich im Anschluß an eine linksseitige Hemiplegie auf der linken Körperhälfte typische tetanische Krampferscheinungen aus. Die durch die Insuffizienz der Epithelkörperchen bereits bestehende Übererregbarkeit der untergeordneten Zentren hat nach dem Ausfall corticaler Hemmungsimpulse hier zu manifesten halbseitigen tetanischen Erscheinungen geführt. Tierexperiment und Klinik lehrt, daß die Großhirnrinde an dem Zustandekommen der Krämpfe nicht beteiligt ist. Auf die Intensität der Symptome übt sie jedoch einen hemmenden oder regulatorischen Einfluß aus (BIEDL).

Die Analyse der Tetaniesymptome liefert weitere Beweise für die Guanidingenese der Erkrankung. Sie zeigt, daß das Guanidin gerade an den Punkten angreift, wo der Sitz der tetanischen Übererregbarkeit zu lokalisieren ist (BIEDL). Sie weist auch darauf hin, daß zur Auslösung tetanischer Symptome gerade ein Körper besonders geeignet ist, der wie das Guanidin sich an sein Substrat mit langdauernder und erst allmählich hervortretender Wirkung bindet, so daß es zur Entwicklung einer Diathese kommt, und der weniger erregend wirkt, als daß er die Bedingungen der Zentrenaktivität ändert und ihre Erregbarkeit steigert. Er enthemmt die Nervenzentren, die dann auf irgendeinen auslösenden Reiz mit heftiger Tätigkeit antworten (FRANK, STERN und NOTHMANN, PATON und FINDLAY).

### Verlauf und Prognose.

Die Intensität der tetanischen Erscheinungen verläuft dem Grade der Epithelkörperchenschädigung parallel. Durch die Verminderung der Epithelkörperchenmasse wird eine Diathese, eine geänderte Reaktionsbereitschaft des Organismus, neu geschaffen. Bei partieller Insuffizienz der Nebenschilddrüsen braucht die Konstitutionsanomalie in klinischen Symptomen überhaupt nicht in Erscheinung zu treten. Es besteht eine latente Diathese. Ihre Zeichen sind die elektrische und mechanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven und trophische Störungen, Zahnschmelzdefekte und Linsentrübungen. Ist die der Diathese zugrunde liegende biochemische Gleichgewichtsstörung im Bereiche gewisser nervöser Zentralorgane durch das Auftreten neuer, meist nur temporär wirksamer Bedingungen so weit gesteigert, daß ein Reiz die Entladung dieser Zentren auszulösen vermag, so geht die latente Diathese in die latente Tetanie über (FRANK). Endogene und exogene Reize, die Umschnürung des Oberarmes, das Einsetzen der hormonalen Frühjahrskrise, eine Injektion von Alttuberkulin oder Adrenalin können jetzt zur Aktivierung der tetanischen Symptome, zur manifesten Tetanie, führen. v. FRANKL-HOCHWART bezeichnete die Krankheitszustände, die keine ausgesprochenen Krämpfe erkennen lassen, als tetanoide Zustände. Die latente Tetanie findet sich als einleitende Phase Tage und Wochen vor dem Ausbruche manifester Erscheinungen, sie kommt im Anschluß an einen akuten Anfall vor, sie ist im Stadium der Remission bei chronischer Tetanie nachzuweisen und in Zeiten von Tetanieepidemien bei Menschen festzustellen, die keine schweren Krankheitszeichen zeigen. Die akuten tetanischen Symptome können sich in einem einzigen leichteren oder schwereren Anfall erschöpfen, der

von den Latenzzeichen nur kurze Zeit überdauert wird. Im allgemeinen wiederholen sich die Krampfanfälle jedoch täglich oder wöchentlich mehrere Male, schwächen sich allmählich ab und gehen schließlich in ein Latenzstadium über. Auch die Latenzsymptome können völlig verschwinden, so daß die Heilung der Erkrankung eingetreten zu sein scheint. Nach einer oft mehrere Jahre dauernden Krampffreiheit stellen sich dann jedoch oft erneut tetanische Anfälle ein. Andere Kranke zeichnen sich dadurch aus, daß sie alljährlich besonders zur Tetaniezeit immer wieder von Krämpfen befallen werden. Zwischen den Attacken sind die Krankheitszeichen gering. Gelegentliches Auftreten von Parästhesien und Intentionskrämpfen sind die einzigen subjektiven Störungen. Daneben besteht noch das eine oder andere latente Tetaniesymptom. v. FRANKL-HOCHWART spricht in diesen chronischen Fällen von einer chronisch exacerbierten Tetanie. Eine große Zahl von ihnen gehört zur Gruppe der Arbeitertetanie.

Ebenso kann die Kindertetanie zunächst scheinbar vollkommen ausheilen (POTPETSCHNIGG, PHLEPS). In ihrem späteren Leben aber zeigen Individuen, die in der Kindheit eine Tetanie durchgemacht haben, eine Neigung, Krampfanfälle zu bekommen, besonders im Anschluß an Infektionen oder im Verlaufe einer Gravidität. In den anfallsfreien Zeiten brauchen nicht die geringsten subjektiven und objektiven Symptome zu bestehen. In sehr vielen Fällen lassen sich aber die Zeichen der latenten Tetanie auch hier nachweisen, und der Übergang zur chronisch exacerbierten Form v. FRANKL-HOCHWARTS ist nicht selten. v. FRANKL-HOCHWART hat solche Fälle 20 Jahre hindurch, PHLEPS 15 Jahre hindurch beobachtet. Schwere Formen der chronisch exacerbierten Tetanie können zu einem Siechtum führen, da sie häufig trophische Störungen der Haut, Linsentrübungen, Muskelatrophien, aber auch psychische Störungen zeigen. Bei der Arbeitertetanie kommen diese schweren Zustände kaum zur Beobachtung.

Der Verlauf der postoperativen Tetanie ist um so schwerer, je stürmischer die ersten Erscheinungen sind und je früher sie sich an die Operation anschließen. Aber auch Fälle, die mit milden Symptomen beginnen, können einen ungünstigen Ausgang nehmen, besonders dann, wenn die Wundheilung schlecht ist und die Wunde zur Eiterung neigt. Kranke, die eine postoperative Tetanie durchgemacht haben, zeigen späterhin im Verlaufe von Infektionskrankheiten und bei einer Gravidität oft Exacerbationen der Tetanie.

Die Prognose der Tetanie bei Magen- und Darmkrankheiten und bei Infektionskrankheiten ist von der komplizierenden oder der auslösenden Erkrankung abhängig. Die schwere Magentetanie weist eine Mortalität von 60—70% auf. Der Verlauf der Maternitätstetanie ist im allgemeinen günstig.

Bei den letal ausgehenden Fällen erfolgt der Tod im Verlaufe von Störungen der Atmung oder der Herztätigkeit oder auf der Höhe eines allgemeinen Krampfanfalles. Im Anschluß an die Atmungsstörungen oder an die Krampfanfälle kann sich zunächst noch ein deliranter Zustand einstellen, der in ein Koma und schließlich in den Tod übergeht.

Von größeren Zusammenstellungen über die Prognose der Tetanie stehen die Statistiken von v. FRANKL-HOCHWART, POTPETSCHNIGG und PHLEPS zur Verfügung. v. FRANKL-HOCHWART berichtet über das Schicksal von 55 erwachsenen Tetaniekranken. Von ihnen litten 7 an einer chronischen Tetanie, 19 zeigten „tetanoide“ Symptome, 6 hatten allgemein nervöse Beschwerden, welche auf die Tetanie bezogen werden mußten, 11 waren in jungen Jahren gestorben und nur 12 waren gesund. Die Statistik POTPETSCHNIGGS erstreckt sich auf 109 Fälle von Kindertetanie. 25 Kinder starben bereits während des ersten Krankenhausaufenthaltes. Bis zur Nachuntersuchung waren 19 weitere



Kinder gestorben. Einer späteren Kontrolle wurden im ganzen 24 Kinder unterzogen. Nur 5 von ihnen waren gesund, 4 Kinder litten unter chronischer Tetanie. Der Rest zeigte Intelligenzstörungen und Entwicklungsdefekte mannigfacher Art. Unter den 103 von PHLEPS beobachteten Fällen reichte der Krankheitsbeginn bei 39 Fällen mit Sicherheit, bei 14 mit großer Wahrscheinlichkeit in das 1.—2. Lebensjahr zurück. Von diesen 53 Fällen waren nur 5 frei von sicheren Zeichen latenter Tetanie. 44mal fanden sich Linsentrübungen und 49mal Zahnschmelzdefekte. 38 Kranke hatten Linsentrübungen und Zahnschmelzdefekte zugleich. Dauernde Epilepsie wurde in 17 von den 103 Fällen beobachtet, Katarakt war 66mal vorhanden.

Die Statistiken zeigen, daß die Prognose *quoad vitam* in den meisten Fällen günstig ist. Die Aussicht auf eine vollständige Heilung ist aber auffallend gering. Allerdings zeigen viele Kranke nur Symptome einer latenten Tetanie ohne auch nur leichtere subjektive Störungen.

### Diagnose und Differentialdiagnose.

Das Krankheitsbild der manifesten Tetanie ist so charakteristisch, daß die Diagnose im allgemeinen keine Schwierigkeiten machen wird. Die typischen Carpopedalspasmen ermöglichen die richtige Erkennung des Leidens auf den ersten Blick. Der Nachweis des positiven TROUSSEAU, ERB und CHVOSTEK bestätigt die Diagnose. Im Latenzstadium der Tetanie ist die galvanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven das führende Symptom, das bei keiner anderen Erkrankung beobachtet wird. Nur in ganz vereinzelt Fällen kann es dauernd fehlen. Ich habe es lediglich im unmittelbaren Anschluß an tetanische Krampfanfälle vorübergehend verschwinden sehen. Meistens wird neben dem ERBSchen Phänomen auch das Facialiszeichen nachzuweisen sein. Fehlt die elektrische Übererregbarkeit der motorischen Nerven, so wird dem Facialisphänomen nur dann eine ausschlaggebende Rolle für die Diagnose zugemessen werden können, wenn es in ausgesprochener Weise, und zwar in der von SCHULTZE angegebenen Form durch Bestreichen der Wange, auszulösen ist, weil eine geringe mechanische Übererregbarkeit der Nerven auch bei anderen Krankheiten, wie Neurasthenie und Tuberkulose, aber auch bei ganz gesunden Menschen vorkommen kann. Oft allerdings bleibt das CHVOSTEKsche Phänomen als einziges Symptom nach dem Verschwinden aller übrigen Tetaniezeichen zurück und muß daher in diesen Fällen wohl als Zeichen einer latenten Tetanie angesehen werden. Das Zeichen von TROUSSEAU findet sich in den meisten Fällen von akuter Tetanie. Sein negativer Ausfall spricht nicht gegen das Bestehen einer Tetanie. Hingegen ist das Auftreten eines sicheren TROUSSEAU-schen Phänomens pathognomonisch für die Tetanie. Trophische Störungen, Zahnschmelzdefekte und Linsentrübungen kommen nur bei der chronischen Form der Tetanie vor. Ihr Vorhandensein neben dem Nachweis des einen oder anderen Latenzzeichens sichert die Diagnose der Tetanie. In Zeiten von Tetanieepidemien werden auch nur angedeutete Zeichen der Erkrankung anders zu bewerten sein wie in Perioden, in denen das Leiden selten ist. Gerade das CHVOSTEKsche Zeichen kann während der Tetaniezeit häufig bei Menschen nachgewiesen werden, die sonst keine Zeichen der Erkrankung bieten.

Wenn VEIL sich dafür einsetzt, bei Kranken mit Spannungsgefühlen und Schmerzen im Leibe ohne eigentliche Tetaniezeichen eine funktionelle Minderwertigkeit der Nebenschilddrüse anzunehmen, weil die Beschwerden durch eine Hormonbehandlung gebessert wurden, so ist damit der Begriff der latenten Tetanie wohl zu weit gezogen. Das gleiche gilt für den von PERITZ beschriebenen Symptomenkomplex, den er unter dem Namen einer Spasmophilie der

Erwachsenen zusammengefaßt hat, und der durch eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit (AOeZ. unter 2,5 MA, K. S. Te unter 5 MA am Nervus medianus untersucht), durch den positiven Ausfall des CHVOSTEKschen und ASCHNERSchen Zeichens, durch die Bildung eines ausgeprägten idiomuskulären Wulstes und durch angiospastische Erscheinungen gekennzeichnet ist. Denn die Beziehungen dieses Symptomenkomplexes zur Tetanie sind doch sehr unsicher. Unseres Erachtens hat PERTZ Neuropathen mit starker Übererregbarkeit im vegetativen Nervensystem und besonderer Bevorzugung der vagotonischen Komponente vor sich gehabt und gezeigt, daß sich bei solchen Individuen auch an der quergestreiften Muskulatur Zeichen der gesteigerten Erregbarkeit nachweisen lassen.

Von Krankheiten, die gegenüber der Tetanie differentialdiagnostisch in Betracht kommen, sei zunächst der Tetanus erwähnt. Allerdings werden es nur schwere Fälle von Tetanie sein, in deren Verlaufe der ganze Körper von den Krämpfen ergriffen wird, die zu einer Abgrenzung gegenüber dem Tetanus Veranlassung geben könnten. Die Verteilung der Krämpfe ist beim Tetanus eine andere wie bei der Tetanie, da beim Tetanus die Krämpfe der Kau- und Nackenmuskulatur, der Muskulatur des Rumpfes und der unteren Extremitäten überwiegen, während die Hände im Gegensatz zu den tetanischen Krämpfen fast immer frei bleiben. Das TROUSSEAU'sche Phänomen, die elektrische und mechanische Übererregbarkeit, die Herabsetzung des Blutkalkes fehlen beim Tetanus, die hochgradige sensorische und sensible Übererregbarkeit ist bei der Tetanie nicht vorhanden.

Das TROUSSEAU'sche Phänomen wird von hysterischen Individuen nachgeahmt. Bei der Hysterie treten aber auch Spontankrämpfe auf, die diejenigen der Tetanie weitgehend imitieren. Man hat diesen Zustand als Pseudotetanie bezeichnet (FREUND, CURSCHMANN). Ich erinnere mich eines Patienten, der regelmäßig einen Geburtshelferkrampf bekam, wenn ich die STINTZING'sche Elektrode auf den Nervus ulnaris setzte und die elektrische Erregbarkeit prüfte. Bald zeigte sich jedoch, daß das Geräusch des Pantostaten beim leichten Aufsetzen der Elektrode ohne Einschaltung des elektrischen Stromes bereits genügte, um den Arm in die Krampfstellung zu bringen. EPPINGER gibt an, daß die Schusterlehrlinge in Wien, die ungern aus dem Krankenhaus in die Arbeit zurückkehren, das TROUSSEAU'sche Symptom auch noch zeigen, wenn alle anderen Erscheinungen schon längst abgeklungen sind. Das TROUSSEAU'sche Phänomen der Hysteriker ist auch verschieden von dem echten TROUSSEAU'schen Zeichen. Die initialen fasciculären Zuckungen in den Muskelgruppen, die später vom Krampf befallen werden, sind nicht vorhanden. Ebenso fehlen die Parästhesien, der Krampf setzt vielmehr plötzlich ein. Auch die Krampfstellung der Hand ist häufig eine andere wie bei der echten Tetanie. Mir fiel auf, daß der Daumenballen in der hysterischen Krampfstellung sich leicht eindrücken ließ, während er sich bei der echten Tetanie meistens bretthart anfühlt. Die elektrische Erregbarkeit ist auch bei der Hysterie öfters herabgesetzt, doch nicht in der charakteristischen Form wie bei der Tetanie. Das CHVOSTEK'sche Zeichen ist bei der Hysterie gar nicht selten positiv. Es darf aber nicht unberücksichtigt bleiben, daß sich auch zu echten Tetanien ausgesprochene psychogene Krankheitserscheinungen gesellen können (WESTPHAL, CURSCHMANN, v. FRANKL-HOCHWART). Hier vermag die Untersuchung der elektrischen Erregbarkeit die Diagnose zu klären. Erwähnt sei noch, daß bei nervösen Patienten spontan eine Hyperventilationstetanie auftreten kann (ADLERSBERG und PORGES).

Bei dem Auftreten epileptischer Krampfanfälle im Verlaufe einer Tetanie ist zu erwägen, ob die Krämpfe zur Tetanie gehören oder ob eine Kombination zwischen Tetanie und echter genuiner Epilepsie vorliegt. Daß beide Krankheiten häufig bei einem Individuum vereinigt vorkommen, ist schon eingehend

besprochen worden. Die nahe Verwandtschaft der Leiden geht auch aus den Untersuchungen FOERSTERS hervor, die gezeigt haben, daß die Veränderungen des Blutes, die eine Tetanie erzeugen, bei einer bestehenden epileptischen Krampfbereitschaft einen echten epileptischen Anfall auslösen können. Treten Epilepsie und Tetanie gleichzeitig auf und verschwinden sie in derselben Weise, so ist die Differentialdiagnose zwischen echten epileptischen Anfällen und epileptiformen Anfällen als Symptom einer Tetanie schwierig. Die Tetanie geht kaum jemals wie die Epilepsie mit Zungenbiß, Abgang von Stuhl und Harn und einem post-epileptischen Stupor einher. Der Verlust des Bewußtseins, der zu den wichtigsten Symptomen der Epilepsie gehört, ist bei der Tetanie, besonders der Tetanie der Erwachsenen selten. Das Bestehen dieser Symptome spricht für das Vorhandensein einer echten Epilepsie neben der Tetanie. Bei der Tetanie bleiben die Krampfanfälle oft nicht isoliert, sondern es treten Tetaniekrämpfe mit Carpopedalspasmen hinzu. Auch hier ist für die Diagnose der Tetanie der Nachweis latenter Tetaniesymptome, besonders des TROUSSEAU'schen und ERBS'schen Zeichens, von Wichtigkeit. Hingegen ist das Facialisphänomen öfters auch bei Epileptikern zu finden. Auch auf die Zeichen chronischer Tetanie, Linsentrübungen und Schmelzdefekte an den Zähnen, muß geachtet werden. Fälle von tetanigener Spätepilepsie können, wenn das Augenmerk auf diese Zeichen nicht gelenkt wird, der Diagnose leicht entgehen und zur genuinen Epilepsie gezählt werden (PHLEPS).

In der Symptomatologie der Tetanie des Kindesalters sind eklamptische Anfälle häufig. Bei der tetanischen Späteklampsie (ESCHERICH) beherrschen sie das Krankheitsbild. Auch im Verlaufe der Maternitätstetanie können eklamptische Anfälle auftreten und eine diagnostische Abgrenzung gegenüber der Graviditätsklampsie notwendig machen. Die Entscheidung im Sinne einer Tetanie wird in diesen Fällen ebenfalls durch den Nachweis der Latenzsymptome, die elektrische und mechanische Übererregbarkeit, zu fällen sein.

### Therapie.

Die Therapie der Tetanie umfaßt eine diätetische, physikalische, medikamentöse, organotherapeutische und chirurgische Behandlung.

Die Ernährung der Tetaniekranken soll laktovegetabilisch sein (DRAGSTEDT). Diese Kost ist kalkreich und arm an den Muttersubstanzen der Guanidine. BLUM empfiehlt neben einer Milchdiät noch das Hämokrinin. Einige Autoren berichten über ähnlich gute Erfahrungen wie BLUM selbst (GRAF, WESTHUES, HOFF). Ich habe trotz Darreichung sehr großer Mengen von Hämokrinin (50 Tabletten täglich) eine sichere Wirkung nicht gesehen.

Von hydrotherapeutischen Maßnahmen werden protrahierte warme Bäder oder warme Einpackungen empfohlen, um eine erhöhte Blutzufuhr zur Haut und Schweißausbruch zu erzielen. Die Hyperhydrosis kann durch heiße Getränke, z. B. Lindenblütentee (v. EISELSBERG) und durch Injektionen von Pilocarpin, verstärkt werden. Diese Behandlung dient ebenso wie die Verordnung körperlicher und geistiger Ruhe der Herabsetzung der nervösen Erregbarkeit.

Unter den Medikamenten spielt das Calcium seit den Untersuchungen von MACCALLUM und VOEGTLIN über die therapeutische Beeinflussung der Krankheit durch erhöhte Kalkzufuhr die größte Rolle. CURSCHMANN hat wohl als erster Calciumpräparate zur Behandlung der menschlichen Tetanie empfohlen. Am wirksamsten ist das Calc. chlorat. und daher, trotz seines schlechten Geschmacks, in erster Reihe in Betracht zu ziehen. Es muß in großen Dosen — 3mal täglich mindestens 5 g —, in Wasser oder Tee gelöst, verabreicht



werden. Bei Verwendung organischer Calciumverbindungen, z. B. des Calc. lact., Calc. acet. und Calc. glucon. sind noch größere Mengen zu geben, und zwar 20—25 g über den Tag verteilt. BOOTHBY verordnete beim Auftreten tetanischer Krämpfe alle 3 Stunden, Tag und Nacht, je 3,5 g Calc. lact. Auch das Calcium resorpta hat sich nach meinen Erfahrungen, besonders auch wegen seines relativ angenehmen Geschmacks, bewährt. Der Gebrauch des Calc. phosph. ist bei der Tetanie wegen seines Phosphorgehaltes zu vermeiden.

Die Wirkung des peroral verabreichten Calciums tritt erst nach mehreren Stunden ein. Im akuten Stadium der Tetanie ist, um eine rasche Lösung der Krämpfe zu erreichen, das Calcium intravenös zu injizieren, entweder als Calc. chlor. oder Calc. bromat. in 5—10%iger Lösung in Mengen von 25 ccm, als Afenil (Ca-Harnstofflösung), oder als gluconsaures Calcium (SANDOZ). Calcium Sandoz ist auch intramuskulär applizierbar. Die tetanischen Symptome werden durch das Calcium nur vorübergehend gebessert, und ein Aufhören der Kalkmedikation führt sehr rasch wieder zu neuen Attacken. Deshalb ist die Kalktherapie über lange Zeit durchzuführen.

Die zweiwertigen Kationen sind in ihrer Wirkung dem Calcium gleichwertig. Das Barium kommt wegen seiner großen Giftigkeit nicht in Frage. Hingegen kann das Calcium durch das Strontium ersetzt werden (BERKELEY und BEEBE, HIRSCH). Mit Strontiumbromid und Strontiumchlorid per os in Gaben von 3mal täglich 1 g läßt sich in kurzer Zeit eine überraschende Beeinflussung der tetanischen Manifestationen, besonders der Anfälle, erzielen.

Das Magnesium wirkt nicht nur sedativ, sondern es hat einen ausgesprochen narkotischen Effekt. Die akuten Erscheinungen der Tetanie schwinden rasch. Allerdings ist der Magnesiumeffekt auch nur vorübergehend. Bei peroraler Medikation führt das Magnesium ab. Man gibt 10—20 ccm einer 10%igen Lösung von Magnesiumsulfat intramuskulär (BEHREND). Ebenso wie nach der Calciummedikation sinkt auch nach Magnesium der Phosphorspiegel im Blut. Nach SPIRO besteht zwischen Calcium und Magnesium ein ausgesprochener Ionenantagonismus. Bei gleichzeitig bestehender Cystitis, Nephritis und Meningitis darf Magnesium nicht gegeben werden.

Da alle Stoffe, die im Blute eine azidotische Wirkung haben, die tetanischen Symptome günstig beeinflussen können, haben FREUDENBERG und GYÖRGY die Darreichung von Salmiak empfohlen. Die Medikation erfolgt in Mengen von 5 g täglich in 10%iger Lösung per os. ADLERSBERG und PORGES verordnen an Stelle des Ammoniumchlorids das saure Ammoniumphosphat wegen seiner größeren Bekömmlichkeit. Ich habe 12—18 g täglich in Oblaten mit gutem Erfolge verabreicht. Bei auftretenden Durchfällen gibt man noch einige Tropfen Opium dazu. Öfters habe ich auch die Calciumtherapie mit der Ammoniumphosphattherapie kombiniert (3—4mal tägl. 5 g Ammon. phosph. und 1mal 5 g Calc. chlor.).

Bei schwersten Tetanieattacken wird sich die Darreichung echter Narkotica nicht immer vermeiden lassen. Von Äther- oder Chloroformnarkosen, die früher gelegentlich Verwendung fanden, wird man vollständig absehen. Jedoch kann in diesen lebensbedrohlichen Zuständen Chloralhydrat, Urethan oder Luminal mit Erfolg Verwendung finden. Man gibt vom Chloralhydrat 0,25 g pro die per os oder 0,5 g als Klysma, vom Urethan 0,5—1,0 g ebenfalls per os oder als Klysma. Das Luminal benutzt man am besten in Form des löslichen Luminalnatrium, und zwar 2 ccm einer 10%igen Lösung.

Die großen Erfolge, welche mit der Organotherapie bei Schilddrüsenmangel erzielt worden sind, führten immer wieder zu Versuchen, auch die Tetanie durch künstliche Zufuhr von Drüsensubstanz zu behandeln. Ursprünglich wendete

man in Unkenntnis der pathogenetischen Zusammenhänge sowohl bei der experimentellen Tetanie der Tiere wie auch bei der menschlichen Tetanie frische Schilddrüse oder Schilddrüsenpräparate als Injektion oder in Form von Tabletten an. Den günstigen Ergebnissen einer Reihe von Autoren (GLEY, HOFMEISTER, v. EISELSBERG) setzte PINELES und auch v. EISELSBERG selbst Zweifel in der Beurteilung des Erfolges dieser Therapie entgegen. Auch die zuerst von VASSALE, später von BERKELEY und BEEBE aus den Epithelkörperchen dargestellte Substanz war offenbar gar nicht oder nur sehr wenig brauchbar. Erst COLLIP gelang es, aus den Epithelkörperchen einen wirksamen Extrakt zu gewinnen und gleichzeitig in der Beeinflussung der Blutkalkwerte auch ein geeignetes Testobjekt zur Eichung des Hormons aufzufinden. Nach Verabreichung des Hormons bessern sich die tetanischen Symptome in kurzer Zeit, und die Blutkalkwerte steigen. Allerdings hält der Effekt nur wenige Stunden an. Die Injektionen müssen ebenso wie bei der Insulinbehandlung des Diabetes mellitus in bestimmten Abständen immer wiederholt werden.

Die Wirkung der verschiedenen im Handel befindlichen Präparate ist nicht einheitlich. Bei Verwendung des amerikanischen Parathormones setzt der Effekt nach etwa 6 Stunden ein, erreicht nach 16 Stunden seinen Höhepunkt und klingt nach 20 Stunden, mitunter aber erst nach 36—48 Stunden wieder ab (COLLIP und CLARK, SCHULTEN, SCHOLTZ, BERENCZY, eigene Erfahrungen). In den ersten Stunden nach der Injektion kommt es bei Gebrauch des Parathormones zu einer vorübergehenden Kalksenkung. STEPP spricht von einer paradoxen Reaktion. Das in Deutschland hergestellte Paratotal und auch das Parathyreoida-Hormon (HENNING) zeigen schon nach einer Stunde eine Wirkung, nach 5 Stunden ist der Effekt jedoch wieder abgeklungen (SCHOLTZ, PERITZ, SPIEGLER und STERN, eigene Erfahrungen). Die initiale Kalksenkung fehlt dem Paratotal. BERENCZY empfiehlt täglich eine einmalige Gabe von 1 Einheit Parathormone pro Kilogramm Körpergewicht. SCHOLTZ gibt 2mal 30 Einheiten täglich im Abstände von 12 Stunden. Auch ich rate zu zwei Injektionen täglich. Kommt das Paratotal zur Verwendung, so muß man die Dosierung auf COLLIP-Einheiten berechnet, wesentlich steigern und auch in kürzeren Abständen injizieren. 4—5 Injektionen täglich zu je 20 Einheiten sind in diesem Falle notwendig. Sind die akuten tetanischen Symptome für mehrere Tage verschwunden, so kann man, je nach den klinischen Erscheinungen und der Höhe des Blutkalkspiegels, die Dosis variieren. Der Blutkalkspiegel wird am besten auf einer Höhe von 8—9 mg-% gehalten. Bei Unterbrechung der Behandlung mit dem Epithelkörperchenhormon muß mit dem Wiedereinsetzen tetanischer Symptome gerechnet werden. Durch Darreichung von Kalkpräparaten wird die Wirkung der Hormonmedikation unterstützt. Deshalb ist bei jeder Behandlung mit dem Epithelkörperchenhormon auch Kalk in großen Dosen zu geben. Nach LISSER-SHEPARDSON tritt nach längerem Gebrauch des COLLIP-Hormons manchmal Gewöhnung an das Präparat ein, so daß eine Steigerung in der Dosierung notwendig wird. Die Anwendung des Hormons in Tablettenform kann ich nicht empfehlen, da ich bei zahlreichen Versuchen eine Wirkung bei peroraler Applikation nicht gesehen habe. Bei der Behandlung mit dem COLLIP-Hormon ist eine gewisse Vorsicht geboten. Denn eine Überdosierung führt zu Vergiftungserscheinungen infolge Hypercalcämie. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Anorexie, Erbrechen, Blässe, schwerer Mattigkeit und Schlafsucht. Die weiter fortschreitende Intoxikation zeigt sich in einer Neigung zu Kollapsen, einem Versagen der Urinsekretion und in einem Koma, das bei einem Anstieg des Blutkalks auf über 20 mg-% schließlich zum Exitus führen kann. Der hypercalcämische Symptomenkomplex kann durch Bicarbonat erfolgreich behandelt werden (FREUDENBERG).

Die günstigen Erfahrungen, die bei der Behandlung der Kindertetanie mit dem Vitamin D gemacht worden sind, haben sich auf die Therapie der Tetanie der Erwachsenen nicht übertragen lassen, obgleich dem Vitamin D ebenso wie dem Epithelkörperchenhormon eine Wirkung auf den Calciumstoffwechsel zukommt. Denn D-Vitamin steigert nicht nur den Blutkalk tetanischer Kinder, sondern Vergiftung mit dem Vitamin führt ebenso wie Überdosierung mit dem Nebenschilddrüsenhormon zu einer Hypercalcämie und zu Verkalkungen der inneren Organe unter den gleichen histologischen Bildern (HOFF und HOMANN). Einige Autoren haben unter der Behandlung mit dem Vitamin D eine Abschwächung der tetanischen Symptome parathyreoпрiver Tiere gesehen (BROUGHTER, WADE, JONES, RAPOPORT und HODES, DEMOLE und CHRIST). Besonders DEMOLE und CHRIST haben im Tierversuch das Verschwinden sämtlicher Krankheitserscheinungen unter gleichzeitigem Anstieg des Blutkalkspiegels beschrieben, vorausgesetzt, daß die richtigen Dosen von D-Vitamin gegeben werden und die Medikation zur rechten Zeit beginnt. Von anderer Seite wird jedoch über vollständig negative Resultate berichtet (GREENWALD, URECHIA und POPOVICIU, HESS und LEVIS). Vor allem aber hat das Vitamin D bei der Behandlung der Tetanie der Erwachsenen versagt. Nur in Kombination mit dem Epithelkörperchenhormon und mit Kalk scheint ihm ein gewisser Effekt nicht abzusprechen zu sein.

Hingegen kommt einem Derivat des Ergosterins, dem Präparat A.T. 10 (Antitetanisches Präparat Nr. 10), eine so mächtige Wirkung auf den Blutkalkspiegel zu, daß diese Substanz nach dem übereinstimmenden Urteil aller Autoren, die sich bisher mit ihr beschäftigt haben, allen bisher bei der Behandlung der Tetanie gebräuchlichen Mitteln überlegen erscheint. A.T. 10 wird aus den Bestrahlungsprodukten des Ergosterins gewonnen. Es ist eine ölige Lösung, praktisch frei von Vitamin D und enthält als wirksames Prinzip eine kalkmobilisierende Substanz, die als Calcinosefaktor bezeichnet wird. Die Wirkung des A.T. 10 hat mit der antirachitischen Wirkung der Bestrahlungsprodukte des Ergosterins nichts zu tun (HOLTZ). GYÖRGY meint, daß bei der Kindertetanie das antirachitische Prinzip, bei der parathyreoпрiven Tetanie jedoch wahrscheinlich das toxische Prinzip des Vitamins D wirksam ist.

Perorale Gaben von A.T. 10 führen zu einer Anreicherung des Kalks in den Körpersäften und zu einem Verschwinden der tetanischen Erscheinungen bei parathyreoпрiven Hunden und bei allen bisher behandelten Fällen von menschlicher Tetanie (HOLTZ und Mitarbeiter, RIEDER, WINTERSTEIN, SNAPPER, MARTINI und HEYMER, WENDT und ALTENBURGER). Selbst schwerkranke Patienten, die viele Jahre an Tetanie gelitten haben, werden gesund und arbeitsfähig (HOLTZ). Die Erfolge erstrecken sich sowohl auf postoperative wie auch auf idiopathische Tetanien. Epileptische Erscheinungen werden beseitigt, insoweit sie Symptome der Tetanie sind (ROGGENBAU). Die Bildung einer tetanischen Katarakt soll verhindert werden, schwere Katarakte scheinen sich jedoch nicht mehr zurückzubilden (WINTERSTEIN).

Charakteristisch für das Präparat ist die langsam einsetzende, sehr protrahierte Wirkung und die Speicherung des Präparates im Körper. Nach den Vorschriften von HOLTZ werden zu Beginn der Behandlung wenige Kubikzentimeter A.T. 10 täglich gegeben, bis der Kalkspiegel zur Norm zurückgekehrt ist, dann werden die Gaben von A. T. 10 verkleinert. Die Dosierung muß durch sorgfältige Untersuchungen des Blutkalkspiegels kontrolliert werden. Für jeden einzelnen Fall ist das Minimum der A.T. 10-Menge zu finden, die notwendig ist, um die Tetaniesymptome zu unterdrücken und den Kalkspiegel auf etwa 10 mg-% zu erhalten. MARTINI und HEYMER haben bei einem Tetaniekranken 9 Tage lang bis 15 ccm des Präparates täglich geben müssen. Nach erreichter



Einstellung genügen meistens 2—3 ccm einmal wöchentlich. Bei manifester Tetanie empfiehlt es sich, neben A.T. 10 noch Calcium intravenös zu geben, weil die Wirkung des A.T. 10 erst nach 1—3 Tagen beginnt. Die Behandlung muß auch nach dem Verschwinden der Symptome regelmäßig fortgesetzt werden, da sonst nach einiger Zeit die tetanischen Erscheinungen erneut auftreten. Am Anstieg des Serumkalkes ist in erster Linie der kolloidale Kalkanteil beteiligt (HOLTZ, HEUBNER).

Die Speicherung des Präparates im Körper und die protrahierte Wirkung haben zur Folge, daß A.T. 10 leicht überdosiert werden kann. Innerhalb weniger Tage kann der Calciumspiegel im Blute trotz sofortiger Unterbrechung auf 13—18 mg-% steigen und zu einem Vergiftungsbild führen, das dem nach Überdosierung mit Nebenschilddrüsenhormon außerordentlich ähnlich ist. Zunehmende Mattigkeit, Appetitsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Störungen der Harnsekretion, dann Ataxie- und Lähmungserscheinungen, die sich von den unteren Extremitäten auf den übrigen Körper ausdehnen (HOLTZ). Die Gefahr der Überdosierung zwingt zu außerordentlicher Vorsicht im Gebrauch des Präparates.

Die Erfolge der Organotherapie mit dem COLLIP-Hormon und die jüngsten Ergebnisse der Tetaniebehandlung mit dem Präparat A.T. 10 haben die chirurgische Therapie der Tetanie, welche die fehlende oder insuffiziente Epithelkörperchenfunktion durch Transplantation eines Epithelkörperchens zu ersetzen sucht, ganz in den Hintergrund gedrängt. Im Jahre 1907 hat v. EISELSBERG als Erster bei der postoperativen menschlichen Tetanie eine Epithelkörperchenautotransplantation mit Erfolg vorgenommen. v. EISELSBERG transplantierte das Schilddrüsenstück mit dem Epithelkörperchen in die Bauchwand. PAYR empfahl die Transplantation in die Milz. POOL-KOCHER verpflanzten die Epithelkörperchen in das Knochenmark. Mikroskopische Untersuchungen von ENDERLEN haben gezeigt, daß die transplantierten Nebenschilddrüsen funktionsfähig bleiben und sich zum Teil regenerieren. Auch Homoiotransplantationen sind mit Erfolg ausgeführt worden, wenn auch die Aussichten viel geringer sind (BORCHERS, LANDOIS). Als Spender dienten männliche Kropfkranken, oder es wurden die Organe von eben verstorbenen Individuen verwendet. KRECKE berichtete sogar über eine geglückte Heterotransplantation. Neben der postoperativen Tetanie kommen für die Transplantation noch die schwer verlaufenden Fälle der Maternitätstetanie in Frage. Auch bei ihnen wurden durch eine chirurgische Behandlung mehrfach gute Resultate erzielt.

Bei der Behandlung der Magentetanie ist die Beseitigung der Stauung und die Wiederherstellung normaler Entleerungsverhältnisse notwendig. Schwere Fälle machen einen operativen Eingriff, Pylorusresektion oder Gastroenteroanastomose, erforderlich. Allerdings muß die Operation rechtzeitig durchgeführt werden. Bei kachektischen Individuen ist mit einem Erfolg des Eingriffes nicht zu rechnen. WIRTH sah bei 17 von 20 Operierten eine dauernde Heilung. Bei rein interner Behandlung gingen nach einer älteren Statistik von ALBU 77% zugrunde.

In schweren Fällen von Graviditätstetanie kann die Unterbrechung der Schwangerschaft notwendig werden.

Eine gesonderte Besprechung erfordert noch die Behandlung der Kindertetanie. Bei der Darstellung folge ich im wesentlichen den Ausführungen von FREUDENBERG und GYÖRGY. Zur Prophylaxe und Therapie bedient man sich der direkten Bestrahlung mit ultravioletem Licht und natürlicher Sonnenenergie oder der indirekten Bestrahlung mit Hilfe bestrahlter Nahrungsmittel und der gut dosierbaren aktivierten Ergosterinpräparate. Wegen der Einfachheit der Behandlung finden vorwiegend die Ergosterinpräparate z. B. in Form

des Vigantol Verwendung. Man gibt 1—2mal täglich 5 Tropfen und nicht mehr als 15 Tropfen pro die oder entsprechende Mengen von Vigantol als Dragée. Die bestrahlten Lebensmittel haben seit der Entdeckung des D-Vitamins keine praktische Bedeutung mehr. Der Lebertran hat nur bei hohem Gehalt an Vitamin eine zuverlässige Wirkung.

Der Erfolg der Behandlung mit Vitamin D bei kindlicher Tetanie setzt erst nach einiger Zeit ein. Unter einer Therapie mit künstlich erzeugten Ultraviolettstrahlen in Form von künstlicher Höhensonne schwinden die manifesten Erscheinungen im allgemeinen nach 3—5 Bestrahlungen. Der Lebertran braucht zur Entfaltung seiner Wirkung mindestens 8 Tage, manchmal 3—8 Wochen. Deshalb ist es notwendig, bei vollentwickelter Tetanie zur Abwendung der Lebensgefahr auch symptomatisch wirkende Mittel zu verwenden. Ebenso wie bei der Tetanie der Erwachsenen kommt Calcium (5—6 g Calc. chlor. sicc. täglich oder 5 ccm 10% Calc. Sandoz), Strontium, Magnesium, Salmiak (4—6 g pro die) in Frage. SCHEER hat eine mit Salzsäure versetzte Milch empfohlen.

Zu ihrer Herstellung werden 600 ccm Vollmilch mit 400 ccm  $\frac{n}{10}$  oder 40 ccm  $\frac{n}{1}$  Salzsäure eingerührt und mit Zucker gesüßt. Zur Vermeidung starker Gerinnselbildung ist die Säure der vorher schon aufgekochten und abgekühlten Milch tropfenweise unter ständigem Rühren beizusetzen. Akute Lebensgefahr erfordert die Verwendung von Chloralhydrat, Urethan oder Luminal. Bei jeder kindlichen Tetanie hat die sofortige Behandlung der rachitischen Grundkrankheit einzusetzen. Es ist unzweckmäßig, zuerst mit einer symptomatischen Therapie zu beginnen und dann erst die antirachitische Behandlung einzuleiten. Andererseits ist aber zu berücksichtigen, daß die direkte Bestrahlung, wahrscheinlich infolge Verstärkung der Alkalose, auch bei latent tetanischen Kindern zu schweren Tetanieattacken führen kann. Deshalb soll jede Höhensonnenbestrahlung und Vigantoltherapie unter dem Schutze einer Calcium- oder Säurebehandlung beginnen. Nach den ersten 4—5 Bestrahlungen ist die Gefahr vorüber.

Auch bei der Kindertetanie ist das COLLIP-Hormon mit Erfolg verwendet worden (KLINKE, PERITZ). Man gibt 5 Einheiten pro Kilogramm Säuglingsgewicht, wenn man eine Steigerung des Blutkalkes um 1 mg erreichen will. Die berechneten Mengen werden in 24 Stunden in 4—6stündigen Zwischenräumen subcutan injiziert. Die Stoffwechselwirkung besteht in einer Erhöhung des Serulkalks, in einer Steigerung der Phosphatausfuhr und in einer azidotischen Umstimmung, ist daher der Calciumtherapie gleichzusetzen. Ein wesentlicher Fortschritt für die Behandlung der Säuglingstetanie scheint nach FREUDENBERG mit der Entdeckung des Epithelkörperchenhormons nicht gewonnen zu sein. D-Vitamin und COLLIP-Hormon erhöhen den Serulkalkspiegel, jedoch auf verschiedenen Wegen. Das COLLIP-Hormon mobilisiert den Kalk der Knochen, der nun in die Blutbahn gelangt und hier natürlich zur Steigerung des Kalkspiegels führt. Das D-Vitamin bewirkt eine erhöhte Resorption des Kalks aus dem Darm und läßt auf diesem Wege den Blutkalkgehalt ansteigen (LENART).

Kinder mit Laryngospasmus bedürfen wegen der Lebensgefahr, in der sie schweben, besonders sorgfältiger Überwachung. Im Notfalle ist sofort mit künstlicher Atmung zu beginnen. Besteht hochgradige Cyanose und Asphyxie, so muß durch Hinunterdrücken der Zunge und Hinaufschieben des Kehlkopfdeckels eine Öffnung des Kehlkopfeinganges herbeigeführt werden. Die Maßnahme kann durch kalte Abgießungen, Faradisation des N. phrenicus und Sauerstoffinhalation unterstützt werden. Eine Intubation oder Tracheotomie kommt meistens zu spät. Herzkrämpfe sind mit Euphyllin oder mit Coffein und Luminal zu behandeln. Auch bei tetanischer Epilepsie kann Coffein und Luminal erfolgreich verwendet werden (PERITZ).

Die früher durchgeführte diätetische Therapie, die in einer Entziehung der Milch und Verfütterung von Mehlabkochungen bestanden hat, ist nach FREUDENBERG unnötig. Das wirksame Prinzip der milchlosen Ernährung war die Phosphorarmut der Kost. Unter phosphorarmer Ernährung sinkt der Phosphorspiegel des Blutes ab. Da die Frauenmilch nur  $\frac{1}{6}$  des Phosphorgehaltes der Kuhmilch besitzt, so lieferte die Verfütterung von Frauenmilch wesentlich bessere Ergebnisse. Durch die bereits geschilderten Behandlungsmaßnahmen kann der Phosphorgehalt des Blutes viel schonender gesenkt werden, besonders bei gleichzeitiger Darreichung von Kalksalzen. Die Milchausschaltung ist daher ein überflüssiger Eingriff. Auch die schwersten Tetaniefälle können bis 400 cem Kuhmilch täglich erhalten (FREUDENBERG). Höhensonne und Vigantol in Kombination mit einer Kalktherapie oder Säurebehandlung sind die im allgemeinen rasch zum Erfolge führenden Behandlungsmethoden der kindlichen Tetanie.

## Literatur.

ADLER, S. u. H. THALER: Experimentelle und klinische Studien zur Graviditätstetanie. Z. Geburtsh. **62**, 194 (1909). — ADLERSBERG, E.: Die Therapie der parathyreoopriven Tetanie. Klin. Wschr. **1924 II**, 1566. — ADLERSBERG, D. u. O. PORGES: Die neurotische Atmungstetanie, eine neue klinische Tetanieform. Wien. Arch. inn. Med. **8**, 185 (1924). — Zur Behandlung der Tetanie mit Ammoniumphosphat. Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 517. — Tetanie und Alkalosis. Klin. Wschr. **1923 II**, 2024. — ALBRIGHT and ELLSWORTH: J. clin. Invest. **7** (1929). — ALBU: Die Tetanie Magenkranker. Slg. klin. Vortr. **1899**, Nr 254. — ARAN: Note sur une épidémie de contracture essentielle observée chez les sujets affectés de fièvre typhoïde. Union méd. **1855**, No 85. — AUERBACH, E.: Epithelkörperchenblutungen und ihre Beziehungen zur Tetanie der Kinder. Jb. Kinderheilk. **73**, Erg.-Bd., 193 (1911).

BALDI: Si la thyroïde détruit un poison qui se formerait normalement dans l'organe. Arch. ital. de Biol. (Pisa) **31**, 281 (1899). — BAUER, J.: Innere Sekretion, ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927. — BAYER: Über den Kalziumgehalt des Blutes bei der Guanidinvergiftung. Ein Beitrag zur Tetaniefrage. Z. exper. Med. **27**, 119 (1922). — BAYER u. FORM: Tetanie und Guanidinvergiftung. Z. exper. Med. **40**, 445 (1924). — BECHTEREW, v.: Die Tetanie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **6**, 477 (1895). — BEHRENDT, H.: Über Elektrolytverschiebungen zwischen Blut und Gewebe. Klin. Wschr. **1925 II**, 1600. — BEHRENDT, H. u. E. FREUDENBERG: Über die Angriffspunkte der tetanigenen Reize. Beobachtungen bei der Atmungstetanie. Klin. Wschr. **1923 I**, 866, 919. — BERENCSY, v.: Eine Studie über die Calcium- und die Nebenschilddrüsenfrage. Klin. Wschr. **1930 II**, 1213. — BEREND: Die Magnesiumsulfatbehandlung der spasmophilen Krämpfe. Mschr. Kinderheilk. **12** (1913). — BERKELEY and BEEBE: A contribution to the physiology and chemistry of the parathyroid gland. J. med. Res. **20**, 2, 149 (1909). — BERMAN: A crystalline substance from the parathyroid glands that influences the calcium content of the blood. Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **21**, 465 (1924). — BETH, H.: Ein Fall von peripherer Drückneuritis bei Tetanie. Wien. klin. Wschr. **1920 I**, 701. — BIEDL, A.: Zur Ätiologie der parathyreogenen Tetanie. Zbl. Physiol. u. Path. Stoffwechs. **1911**, Nr 11. — Innere Sekretion, 2. Aufl. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924. — BINGER, C.: Toxicity of phosphates, in relation to blood calcium in tetany. J. of Pharmacol. **10**, 105 (1917). — BITTORE, A.: Endemisches Auftreten von Spätrachitis. Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 652. — BLISS, R. W.: Eine Untersuchung über die Epithelkörperchen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur Säuglingstetanie. Z. Kinderheilk. **2**, 538 (1911). — BLOCH: Wien. med. Bl. **1886**. — BLUM, F.: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — BLUM, F. u. A. V. MARX: Zur Physiologie der Schilddrüse und Epithelkörperchen. 1. Mitt. Schilddrüse, Epithelkörperchen und Adrenalinglykosurie. Pflügers Arch. **159**, 392 (1914). — BÖGER, A. u. M. NÖTHMANN: Über das Verhalten der Alkalireserve bei der Salyrgandiiurese. Klin. Wschr. **1932 II**, 2146. — BOESE u. LORENZ: Kropf, Kropfoperationen und Tetanie. Wien. med. Wschr. **1909 II**, Nr 38. — BOOTHBY, W.: Zit. nach FALTA. — BORCHERS, E.: Dauerheilung einer lebensbedrohenden postoperativen Tetanie durch homoioplastische Epithelkörperchentransplantation. Zbl. Chir. **1919**, 34; **1921**, Nr 3. — BOSSERT, O.: Ödembildung bei tetaniekranken Kindern. Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 174. — BOURGUIGNON et HALDANE: Évolution de la chronaxie au cours de la crise de tétanie expérimentale par hyperpnée. C. r. Acad. Sci. Paris, Janv. **1925**. — BOURGUIGNON et TURPIN-GUILLAUMIN: Variations parallèles de la chronaxie et des caractères physico-chimiques du plasma sanguin au cours de la tétanie par hyperpnée volontaire chez l'homme. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 781 (1925). —



BOUVERET et DEVIC: Recherches cliniques et expérim. sur la tétanie d'origine gastrique. *Rev. Méd.* **12**, 48 (1892). — BRANDENSTEIN, v.: Zur Kasuistik der Epithelkörperchenblutungen bei Tetania infantum. *Inaug.-Diss.* Heidelberg 1911. — BROUGHER: The treatment of parathyroidectomized dogs with cod liver oil. *Amer. J. Physiol.* **84**, 583 (1928). — BROWN, GR.: *Erg. Physiol.* **13** (1913).

CANAL: Augm. influenza della parathyroidei sul decorso di guarigione delle fratture. *Arch. Sci. med.* **4** (1910). — CANTAROW, A., CAVEN and GORDON: Changes in the chemical and physical characteristics of the blood following the administration of parathyroid hormone. With special reference to the clotting of the blood. *Arch. int. Med.* **38**, 502 (1926). — CARLSON and JACOBSON: Further studies on the nature of parathyroid tetany. *Amer. J. Physiol.* **28**, Nr 2 (1911). — CARNOT, P. et DELION: Parathyroïdie tuberculeuse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **57 II**, 321 (1905). — CHVOSTEK, jun.: Über das Verhalten der sensiblen Nerven, der Hirnnerven und des Hautleitungswiderstandes bei der Tetanie. *Wien. klin. Wschr.* **1890 II**, Nr 43; *Z. Med.* **19**, H. 5/6 (1891). — Bemerkungen zur Ätiologie der Tetanie. *Wien. klin. Wschr.* **1905 II**, 969. — Beiträge zur Lehre von der Tetanie. *Wien. klin. Wschr.* **1907 I**, 487, 625, 787. — CHVOSTEK, sen.: Beiträge zur Tetanie. *Wien. med. Presse* **1876**, 1201. — Weitere Beiträge zur Tetanie. *Wien. med. Presse* **1878**, 821; **1879**, 1201. — COLLIP, J. B.: The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. of biol. Chem.* **63**, 395 (1925). — COLLIP, J. B. and BACKUS: The effect of prolonged hyperpnea on the CO<sub>2</sub> combining powers of the plasma, the CO<sub>2</sub> tension of alveolar air and the secretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney. *Amer. J. of Physiol.* **51**, 568 (1920). — COLLIP, J. B. and E. P. CLARK: Further studies on the physiological action of a parathyroid hormone. *J. of biol. Chem.* **64**, 485 (1925). — COLLIP, J. B., E. P. CLARK and J. W. SCOTT: The effect of a parathyroid hormone on normal animals. *J. of biol. Chem.* **63**, 439 (1925). — CORVISART, L.: De la contraction des extrémités ou tétanie chez l'adulte. Thèse de Paris **1852**. — CRUICKSHANK, E. W.: Studies in experimental tetany I. Distribution of calcium. II. Colloidal and ionic calcium. *Brit. J. exper. Path.* **4**, 213 (1923). — CRUICKSHANK, E. W. H.: Studies in experimental tetany. I. On the distribution of calcium in the plasma and cells. II. On the variations in colloidal and ionic calcium. *Biochemic. J.* **17**, 13 (1923). — CSEPAL, R. u. ST. WEISS: Über die Wirkung des Parathormons auf die aktuelle Reaktion des Blutes. *Z. exper. Med.* **60**, 133 (1927). — CURSCHMANN, H.: Tetanie, Pseudotetanie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **27**, 239 (1904). — Über die idiomuskuläre Übererregbarkeit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **28**, 361 (1906). — Über einige ungewöhnliche Ursachen und Syndrome der Tetanie der Erwachsenen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **39**, 36 (1910). — Zur Frage der Bronchotetanie der Erwachsenen und ihrer Behandlung mit Calcium. *Münch. med. Wschr.* **1914 I**, 289. — Epilepsie und Tetanie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **61** (1918). — Über sensible und sensorische Tetanie. *Münch. med. Wschr.* **1919 II**, Nr 5. — Nervenkrankheiten endokrinen Ursprungs. CURSCHMANN-KRAMERs Lehrbuch der Nervenkrankheiten, S. 758. Berlin 1925.

DANCE: Observations sur une espèce de tétanos intermittent. *Arch. gén. Méd.* **26**, 190 (1831). — DAVIES, HALDANE and KENNAWAY: Experiments on the regulation of the bloods alkalinity. *J. of Physiol.* **54**, 32 (1921). — DEMOLE u. CHRIST: Wirkung des D-Vitamins am Nebenschilddrüsenexstirpierten Hund. *Arch. f. exper. Path.* **146**, 361 (1929). — DETERMANN: 2 Fälle von Rückenmarkserkrankung nach Influenza. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **1891**, 34. — DIETERICH, H.: Die akute Parathyreoiditis und ihre klinische Bedeutung. *Bruns' Beitr.* **131**, 511 (1924). — DITTLER u. FREUDENBERG: *Z. exper. Med.* **1929**. — DRAGSTEDT, L. R.: The pathogenesis of parathyroid tetany. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1593 (1922). — Parathyroid tetany. *Endocrinology* **8**, 657 (1924). — DRESEL, K.: Zur Pathogenese und Differentialdiagnose vegetativer Störungen. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 311. — DRUCKER, P. and F. FABER: Tetany. *J. of biol. Chem.* **68**, 57 (1925).

EDMUNDS, W.: The changes in the central nervous system resulting from thyroparathyroidectomy. *Proc. roy. Soc. Med.* **5**, 179 (1912). — Further observations on the thyroid gland. *J. of Path.* **18**, 52 (1913). — Eye affections following experimental thyroidectomy. *Ophthalmoscope* **14**, 300 (1916). — EISELSBERG, A. v.: Über Tetanie im Anschluß an Kropfoperationen. *Wien. klin. Wschr.* **1890**. — Weitere Beiträge zur Lehre von den Folgezuständen der Kropfoperation. *Festschrift BILLROTH*. Stuttgart 1892. — Die Krankheiten der Schilddrüse. *Dtsch. Chir.* **1901**, Nr 38. — Über Vorkommen und Behandlung der Tetania parathyreopriva beim Menschen. *Beitr. Physiol.* **1908**. — Zur Frage der dauernden Einheilung verpflanzter Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen, zugleich ein Beitrag zur postoperativen Tetania parathyreopriva. *Arch. klin. Chir.* **106** (1915). — ELIAS, H. u. F. KORNFELD: Beitrag zur Pathologie und Klinik der Tetanie III. *Wien. Arch. inn. Med.* **4**, 191 (1922). — ELIAS, H. u. WEISS: Beiträge zur Klinik und Pathologie der Tetanie. II. Über die Schwankungen des P-Gehaltes im Serum bei Tetanie. *Wien. Arch. klin. Med.* **4**, 59 (1922). — ELMER, A. WE. u. M. SCHEPS: Die Wirkung des Parathormons bei Tetania parathyreopriva. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1404. — ELSÄSSER: Der weiche Hinterkopf. Stuttgart 1843. — ELST, VAN DER: Zit. nach FREUDENBERG. Rachitis und Tetanie. *Handbuch der Kinder-*

heilkunde von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 1931. — ENDERLEN: Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **3**, 474 (1898). — EPPINGER, H., W. FALTA u. C. RUDINGER: Über den Einfluß der Schilddrüse auf Stoffwechsel und Nervensystem. Verh. 25. Kongr. inn. Med. **1908**. — Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Z. klin. Med. **66**, 1 (1908); **67**, 380 (1909). — Über den Antagonismus sympathischer und autonomer Nerven in der inneren Sekretion. Wien. klin. Wschr. **1909 II**, 1108. — ERB: Zur Lehre von der Tetanie nebst Bemerkungen über die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit an den motorischen Nerven. Arch. f. Psychiatr. **1874**, 271. — Tetanie. ZIEMSSENS Handbuch. Leipzig: F. C. W. Vogel 1878. — ERDHEIM, J.: Beiträge zur Kenntnis der branchiogenen Organe des Menschen. Wien. klin. Wschr. **1901 II**, 974. — Beiträge zur pathologischen Anatomie der Epithelkörperchen. Z. Heilk. **25**, 1 (1904). — Tetania parathyreopriva. Kongr. inn. Med. München, April 1906. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 632 (1906). — Über Tetania parathyreopriva. Wien. klin. Wschr. **1906 I**, 716, 817. — Über den Kalkgehalt des wachsenden Knochens und des Callus nach der Epithelkörperchenexstirpation. Frankf. Z. Path. **7**, 175 (1911). — Zur Kenntnis der parathyreopriven Dentinveränderungen. Frankf. Z. Path. **7**, 238 (1911). — Über Dentinverkalkung im Nagezahn bei der Epithelkörperchentransplantation. Frankf. Z. Path. **7**, 293 (1911). — Morphologische Studien über die Beziehung der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel. Frankf. Z. Path. **7**, 295 (1911). — ESCHERICH, Th.: Zur Kenntnis der tetanischen Zustände des Kindesalters. Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. **1907**; Münch. med. Wschr. **1907 II**, Nr 42. — Die Tetanie der Kinder. Wien: Alfred Hölder 1909. — EWALD u. JACOBSON: Über Tetanie. 12. Kongr. inn. Med., 1893. S. 298.

FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928. — FALTA, W. u. F. KAHN: Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Z. klin. Med. **74** (1911). — FALTA, W. u. C. RUDINGER: Klinische und experimentelle Studien über Tetanie. Verh. 26. Kongr. inn. Med. **1909**, 405. — FANO et ZANDA: Contrib. alla fisiolog. del corpo tir. Arch. med. ital. **13**, 365 (1889). — FARNER u. KLINGER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **32**, 353 (1920). — FEER, E.: Die idiopathischen Krämpfe (Spasmodie) des frühen Kindesalters. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1908**, 714. — FINDLAY, L. u. J. S. SHARPE: Adult tetany and methylguanidine. Quart. J. Med. **13**, 433 (1920). — FINKELSTEIN, S.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. Aufl. Berlin 1911. — FISCHER, S.: Über Tetaniepsychosen. Inaug.-Diss. Breslau 1917. — FLEINER, W.: Neue Beiträge zu der Tetanie gastrischen Ursprungs. Dtsch. Z. Nervenheilk. **18**, 243 (1900). — Über Tetania gastrica. Münch. med. Wschr. **1903 I**, Nr 10 u. 11. — FLEISCHMANN, L.: Beziehungen zwischen Tetanie und der Entwicklung von Defekten des Zahnschmelzes. Mitt. Ges. inn. Med. Wien **7**, 182 (1908). — Die Ursache der Schmelzhypoplasien. Österr.-ung. Vjschr. Zahnheilk. **25** (1909). — FOERSTER, O.: Hyperventilation und Tetanie. Zbl. Neur. **38**, 289 (1924); Dtsch. Z. Nervenheilk. **83**, 347, 362 (1925). — FRANK, E.: Das Tetaniesyndrom und seine Pathogenese. Klin. Wschr. **1922 I**, 305. — FRANK, HARING u. KÜHNAU: Über blutchemische Daten bei der parathyreopriven Tetanie (nebst Bemerkungen über deren Behandlung nach DRAGSTEDT). Arch. f. exper. Path. **115**, 48 (1926). — FRANK, E. u. M. NOTHMANN: Über die Wirkung parasymphaticotroper Mittel (Physostigmin und Scopolamin) auf die quergestreifte Muskulatur des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erregbarkeit. Z. exper. Med. **24**, 129 (1921). — FRANK, NOTHMANN u. GUTTMANN: Die Einwirkung des Phosphations auf die elektrische Erregbarkeit. Klin. Wschr. **1923 I**, 406. — FRANK, NOTHMANN u. WAGNER: Die Einwirkung des Kaliumions auf die elektrische Erregbarkeit. Klin. Wschr. **1923 I**, 405. — Über die Guanidinhyoglykämie. Arch. f. exper. Path. **115**, 55 (1926). — FRANK u. KÜHNAU: Isolierung von methylierten Guanidinen aus dem Harn zweier Fälle von parathyreopriven Tetanie. Klin. Wschr. **1925 II**, 1170. — FRANK, E., R. STERN u. M. NOTHMANN: Die Guanidin- und Dimethylguanidintoxikose des Säugetieres und ihre physio-pathologische Bedeutung. Z. exper. Med. **24**, 341 (1921). — Das klinische Bild der Vergiftung mit Guanidinen und seine physio-pathologische Bedeutung. Verh. 33. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1921**, 369. — FRANKL-HOCHWART, v.: Über mechanische und elektrische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln bei Tetanie. Dtsch. Arch. klin. Med. **43**, 21 (1888). — Bemerkungen zur Lehre von der Tetanie. Dtsch. Arch. klin. Med. **44**, 429 (1888). — Über Intentionskrämpfe. Z. klin. Med. **14**, 424 (1887). — Die Prognose der Tetanie der Erwachsenen. Neur. Zbl. **1906**, Nr 14/15. — Die Tetanie der Erwachsenen. NOTHNAGELS Spezielle Pathologie und Therapie, 2. Aufl. Wien u. Leipzig 1907. — FREUDENBERG, E.: Die Therapie der Tetanie. Fortschr. Ther. **1**, 229 (1925). — Störungen des Säurebasenhaushaltes beim Kinde. Klin. Wschr. **1926 II**, 2049. — Rachitis und Tetanie. PFAUNDLER-SCHLOSSMANNs Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931. — FREUDENBERG, E. u. GYÖRGY: Zur Pathogenese der Tetanie. Jb. Kinderheilk. **96**, 5 (1921). — Untersuchungen über die Pathogenese der infantilen Tetanie. Klin. Wschr. **1922 I**, 222. — Salmiakbehandlung der Kindertetanie. Klin. Wschr. **1922 I**, 410. — Die pathogenetischen Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis. Münch. med. Wschr. **1922 I**, 422. — Tetanie und Alkalosis. Klin. Wschr. **1923 II**,



1539. — Nochmals Tetanie und Alkalose. *Mschr. Kinderheilk.* **28**, 503 (1924). — Über den gegenwärtigen Stand des Problems der Säuglingstetanie. *Z. Kinderheilk.* **44**, 128 (1927). — FREUDENBERG, E. u. A. LÄWEN: Über den Innervationsmodus der Tetaniespasmen. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 2169. — FREUND, E.: Über die Beziehungen der Tetanie zur Epilepsie und Hysterie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **76** (1903). — FREUND, H.: Wien. med. Wschr. **1899 II**, Nr 39. FREY, H. u. K. ORZECZOWSKI: Über das Vorkommen von latenter Tetanie bei Otosklerose. *Wien. klin. Wschr.* **1917 II**, Nr 32; **1920 II**, Nr 32—34. — FROUTIN, A.: Sur la possibilité de conserver les animaux après l'ablation complète de l'appareil thyroïdien, en ajoutant des sels de calcium et de magnésium à leur nourriture. *C. r. Acad. Sci. Paris* **148**, 1622 (1908). — FUCHS, A.: Zur Ätiologie der epidemischen Tetanie. *Zbl. Physiol. u. Path. Stoffwechs.* **6**, Nr 11 (1911). — Analogien im Krankheitsbilde des Ergotismus und der Tetanie. *Wien. med. Wschr.* **1911**. — Ergotismus und Tetanie. *Wien. klin. Wschr.* **1915 I**, 494. — Analyse der Guanidinvergiftung am Säugetier. Experimentelle Encephalitis. *Arch. f. exper. Path.* **97**, 79 (1923).

GAMBLE, ROSS and TISDALL: Amer. J. Dis. Childr. **25**, 455, 470 (1923). — GLEY, E.: Des effets de l'exstirpation des glandules parathyroïdes chez le chien et le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1897**, 18. — Sur la fonction des glandules parathyroïdes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1897**, 46. — Note sur les fonctions de la glande thyroïde chez le lapin et chez le chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1897**, 843. — Die Lehre von der inneren Sekretion, ihre physiologische Grundlage und ihre Anwendung in der Pathologie. Übersetzung von AL. LIPSCHÜTZ. Bern u. Leipzig: E. Bircher 1920. — GOLLWITZER-MEYER, K.: Tetaniestudien. I. Die Guanidinetanie. *Z. exper. Med.* **40**, 59 (1924). II. Überventilationstetanie. *Z. exper. Med.* **40**, 70 (1924). — III. Die Magentetanie. *Z. exper. Med.* **40**, 83 (1924). — GRAF: Ein Fall von Tetanie, behandelt mit Blumacher Schutzkost. *Z. Neur.* **107**, 512 (1927). — GRANT, S. B. and A. GOLDMANN: A study of forced respiration. *Amer. J. Physiol.* **52**, 209 (1920). — GREENWALD, J.: The supposed relation between alkalosis and tetany. *J. of biol. Chem.* **54**, 285 (1922). — Alkalosis, sodium poisoning and tetany. *J. of biol. Chem.* **59**, 1 (1924). — Some chemical changes in the blood of dogs after thyropathyroidectomy. *J. of biol. Chem.* **61**, 649 (1924). — GROSS: Über die Beziehungen der Tetanie zum weiblichen Sexualapparat. *Münch. med. Wschr.* **1906 II**, 1616. — GROSS, E. G. and F. P. UNDERHILL: *J. of biol. Chem.* **54**, 105 (1922). — GROSSER, P. u. R. BETKE: Mors subita infantum und Epithelkörperchen. *Münch. med. Wschr.* **1910 II**, Nr 40. — Epithelkörperchenuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Tetania infantum. *Z. Kinderheilk.* **1**, 458 (1911). — GROSSMANN, F.: Tetanischer Krampfzustand im Bereich des autonomen Nervensystems. *Z. Kinderheilk.* **104**, 382 (1924). — GÜNTHER, F. u. W. HEUBNER: Calciumwirkung und Calciumionen. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 789. — GULEKE, N.: Chirurgie der Nebenschilddrüsen (Epithelkörper). Neue deutsche Chirurgie, Bd. 9. 1913. — GYÖRGY, P.: Die Kalkbehandlung der Tetanie ist eine Säuretherapie. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1399. — Über die Säureausscheidung bei Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **99**, III. F. **49**, 104 (1922). — Über Rachitis und Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **102**, III. F. **52**, 145 (1923). — Beitrag zur Bedeutung des tetanischen Hypocalcämie. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 1111. — Die Tetanie der Kinder. STEFF-GYÖRGYS Avitaminosen. Berlin: Julius Springer 1927. — Mangelkrankheiten. Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1933. — GYÖRGY, P. u. VOLLMER: Beeinflussung der Guanidinvergiftung durch Säurezufuhr. *Arch. f. exper. Path.* **95**, 200 (1922).

HAAS, W.: Zur Therapie der postoperativen Tetanie. *Zbl. Chir.* **1920**, 171. — HABERFELD, W.: Die Epithelkörperchen bei Tetanie. *Virchows Arch.* **203**, 288 (1911). — HANSON, A. M.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 560 (1925). — HARTWICH: Beitrag zur Rolle der Epithelkörperchen in der Pathologie. *Virchows Arch.* **236**, 61 (1922). — HASTINGS, A. B. and H. A. MURRAY jr.: Observations on parathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* **46**, 233 (1921). — HASTINGS, A. B., C. D. MURRAY and H. A. MURRAY jr.: Certain chemical changes in the blood after pyloric obstruction in dogs. *J. of biol. Chem.* **46**, 223 (1921). — HECKER: *Münch. med. Wschr.* **1920 I**. — HENDERSON, P. S.: The guanidin content of muscle in Tetania parathyreopriva. *J. of Physiol.* **52**, 1 (1918). — HERXHEIMER, G.: Zur Histologie der Epithelkörperchen. *Zbl. Path.* **34**, 533 (1924). — Epithelkörperchen. HENKE-LUBARSCHE, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 548. Berlin: Julius Springer 1926. — Versuche zur Frage der Analogisierung der Guanidinvergiftung mit der parathyreopriven Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 II**, Nr 43. — Epithelkörperchen, Tetanie, Guanidinvergiftung. *Virchows Arch.* **256**, 275 (1925). — Epithelkörperchenhormon und Kalkstoffwechsel bei verschiedenen Tierarten. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2268. — HESS and LEVIS: Clinical experiences with irradiated ergosterol. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 783 (1928). — HIRSCH, R.: Glykosurie nach Schilddrüsenexstirpation bei Hunden. *Z. exper. Path. u. Ther.* **3**, 393 (1906). — HIRSCH, S.: Beitrag zur Frage der Kationenwirkung bei der parathyreopriven Tetanie. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2284. — HIRSCHL: Demonstration im Verein für Psychiatrie und Neurologie Wien. *Wien. klin. Wschr.* **1904 I**, 608. — HIROISHI: Zit. nach BIEDL: Innere Sekretion, 2. Aufl. — HÖBER, R.: Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. Berlin 1906. — HOCHHAUS: Ein Fall von Tetanie und Psychose



mit tödlichem Ausgang bei einem Kranken mit Syringomyelie. *Z. Nervenheilk.* **7** (1895). — HOCHE: *Neur. Zbl.* **1894**. — HOFF, F.: Störungen im Kalkstoffwechsel und ihre Behandlung. *Beih. Med. Klin.* **1931**, H. 1. — HOFF, F. u. HOMANN: Zur Frage des Einflusses von Vitamin D und Epithelkörperchenhormon auf den Kalkhaushalt. *Z. exper. Med.* **74**, 258 (1930). — HOFFMANN: Zur Lehre von der Tetanie. *Virchows Arch.* **43**, 53 (1888). — HOLTZ, F.: Die Behandlung der postoperativen Tetanie. *Arch. klin. Chir.* **177**, 32 (1933). — A. T. 10. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 104. — Kalktherapie und A. T. 10. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 560. — Wann ist eine Tetanie mit A. T. 10 zu behandeln? *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1830. — HOLTZ, F., GISSEL, ROSSMANN, KRAMER, MEESMANN, QUADFASSEL, ROGGENBAU: Experimentelle und klinische Studien zur Behandlung der postoperativen Tetanie mit A. T. 10. *Dtsch. Z. Chir.* **242**, 521 (1924). — HOWLAND, J. and W. Mc K. MARRIOT: *Quart. J. Med.* **2**, Nr 18 (1917). — Observations upon the calcium content of the blood in infantile tetany. *Hopkins Hosp. Bull.* **29**, 235 (1918). — HUEPER, W.: Metastatic calcifications in the organs of the dog after injection of parathyroid extract. *Arch. of Path.* **3**, 14 (1927).

IBRAHIM, I.: Über Tetanie der Sphincteren, der glatten Muskeln und des Herzens bei Säuglingen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **41** (1911). — ISELIN: Tetanie jugendlicher Ratten nach Parathyroidektomie. Steigerung der tetanischen Reaktionsfähigkeit jugendlicher Ratten bei Nachkommen parathyroidektomierter Ratten. *Dtsch. Z. Chir.* **93**, 397 (1908). — Untersuchungen über die Folgen der operativen Entfernung der Epithelkörperchen bei jugendlichen Ratten und über die Leistungsfähigkeit der Epithelkörperchenverpflanzung bei bereits ausgebildeter Tetanie. *Neur. Zbl.* **30**, 220 (1911). — IVERSEN, T.: Das Verhältnis der Glandulae parathyroideae bei Struma und Morbus Basedow. *Arch. internat. Chir.* **6**, 255 (1913).

JACOBI: Struma und Tetanie. *Wien. klin. Wschr.* **1904 I**, 768. — JACOBSON, C.: The effects of blood transfusion in parathyroid tetany. *Amer. J. Physiol.* **30**, 47 (1912). — JAKSCH, v.: Klinische Beiträge zur Kenntnis von der Tetanie. *Z. klin. Med.* **17**, Suppl., 170 (1890). — JATROU, ST.: Die Bedeutung des CHVOSTEKschen Zeichens für die postoperative Tetanie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **36**, 356 (1923). — JEANDELIZE: Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne. *Ét. exp. et clinique.* Nancy 1902. — JEPPESSON: Untersuchungen über die Bedeutung der Alkaliphosphate für die Spasmophilie. *Z. Kinderheilk.* **28**, 71 (1921). — JÖRGENSEN: Über die Bedeutung pathologisch-anatomischer Veränderungen in der Glandula parathyroidea für die Pathogenese der infantilen Tetanie. *Mscr. Kinderheilk.* **10**, 154 (1912). — JOHANNSEN, W.: Beiträge zur Ätiologie der Spasmophilie. *Acta paediatr. (Stockh.)* **3**, 168 (1924). — JONES, J. H., M. RAPOPORT and H. L. HODES: The effect of irradiated ergosterol on thyroparathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* **86**, 267 (1930).

KASHIDA: Über Tetanie nebst einer Bemerkung zur Erregbarkeit der motorischen Nerven durch den thermischen Reiz. *Mitt. med. Fak. Tokyo* **5**, H. 3 (1904). — KASSOWITZ: Über Stimmritzenkrampf und Tetanie im Kindesalter. *Wien. med. Wschr.* **1893**. — Tetanie und Autointoxikation. *Wien. med. Presse* **5** (1897). — KEHRER: *Verh. dtsch. Ges. Gynäk.* **1911**. Zit. nach HERXHEIMER. — KEHRER, F.: Zur Pathogenese der Tetanie, insbesondere der sog. „Hemitetanie“. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1906. — KINNICUT, F. P.: A clin. study of the therap. value of the calcium salts in gastric tetany with an anatom. report on the parathyr. bodies. *Amer. J. med. Sci.* **138**, 1 (1909). — KLINGER: Beiträge zur pharmakologischen Wirkung des Guanidins. *Arch. f. exper. Path.* **90**, 129 (1921). — KLINKE, K.: Zustandsform des Serumcalciums und ihre pathologische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 791. — Neuere Ergebnisse der Calciumforschung. *Erg. Physiol.* **26**, 235 (1928). — KLOSE, H.: Die Chirurgie der BASEDOWschen Krankheit. *Neue deutsche Chirurgie*, Bd. 44. Stuttgart: Ferdinand Enke 1929. — KOCH, W. F.: On the occurrence of methyl guanidine in the urine of parathyroidectomized animals. *J. of biol. Chem.* **12**, 313 (1912). — Toxic bases in the urine of parathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* **15**, 43 (1913). — KOCHER, TH.: Über Kropf-exstirpation und ihre Folgen. *Arch. klin. Chir.* **29**, 254 (1883). — KOEPPE: *Mscr. Kinderheilk.* **6**, 510 (1907). — KOHN, A.: Studien über die Schilddrüse. *Arch. mikrosk. Anat.* **1895/97**. — Die Epithelkörperchen. *Erg. Anat.* **9**, 194 (1899). — KOMAROW: *Biochem. Z.* **147**, 221 (1924). — KRAEPELEN: *Klinische Psychiatrie*, Teil I. Das endokrine Irresein, 9. Aufl., S. 1386. — KÜHNAU, J.: Isolierung von methylierten Guanidinen aus dem Harn zweier Fälle von parathyreoopriven Tetanie. *Arch. f. exper. Path.* **110**, 76 (1925). — Über den Nachweis von Guanidinsubstanzen im Blut bei parathyreoopriven Tetanie, nebst Bemerkungen über gleichzeitiges Auftreten von Guanidinen im Harn. *Arch. f. exper. Path.* **115**, 75 (1926). — KÜHNAU, J. u. M. NOTHMANN: Über die Guanidintoxikose und ihre Beziehungen zur Tetanie. *Z. exper. Med.* **44**, 505 (1925). — KUNN: Augenmuskelkrämpfe bei Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **1897 I**, Nr 27. — KUSSMAUL, A.: Über die Behandlung der Magenerweiterung durch eine neue Methode mittels der Magenpumpe. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **6**, 481 (1869).

LANDOIS, F.: Die Behandlung der postoperativen Tetanie durch Epithelkörperchen-transplantation. *Zbl. Chir.* **47**, 74 (1920). — LANZ, O.: Cachexia und Tetania thyreopriva.

Zbl. Chir. **32**, 339 (1905). — LARSSON, K. O. u. W. WERNSTEDT: Zur Frage von der Natur der spasmophilen Diathese. Z. Kinderheilk. **18** (1918). — LEBSCHKE: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **32** (1920). — LEDERER, R.: Über Bronchotetanie. Ein noch nicht beschriebenes Krankheitsbild der Spasmophilie. Z. Kinderheilk. **7**, 1 (1913). — LEICHER, H.: Weitere Mitteilungen über das Symptom der Blutkalkverminderung bei der Otosklerose und seine therapeutische Beeinflussbarkeit. Z. Hals- usw. Heilk. **4**, 74 (1922). — LENART, G.: Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Erg. inn. Med. **46**, 352 (1933). — LISSER, H. u. H. C. SHEPARDSON: A further and final report on a case of tetanic parathyreopriva treated for a year with parathyroid extract (COLLIP) with eventual death and autopsy. Endocrinology **13**, 427 (1929). — LOEB, J.: OPPENHEIMER'S Handbuch der Biochemie, Bd. 2, S. 1. 1908. — LÖFFLER, W.: Über den Grundsatz bei Störungen innersekretorischer Organe. Z. klin. Med. **90** (1920). — LOOS: Über das Vorkommen und die Bedeutung des Facialisphänomens bei Kindern. Wien. klin. Wschr. **1891 II**, Nr 49. — Die Tetanie der Kinder und ihre Beziehungen zum Laryngospasmus. Dtsch. Arch. klin. Med. **50**, 169 (1892). — LUCHHARDT, A. B. and GOLDBERG: Preservation of the life of completely parathyrectomized dogs by means of the oral administration of calcium lactate. J. amer. med. Assoc. **80**, 79 (1923). — LUCKHARDT, A. B. and P. I. ROSENBLUM: The prevention and control of parathyroid tetany. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 129 (1921/22). — LUCKHARDT, A. B., M. SHERMAN and W. B. SERBIN: On the origin of the muscular tremors, clonic and tonic spasm in parathyroid tetany. Amer. J. Physiol. **51**, 187 (1920). — LUST: Die Pathogenese der Tetanie im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1087.

MACCALLUM: Die Beziehungen der Parathyreoiddrüsen zur Tetanie. Zbl. Path. **76**, 385 (1905). — Experimentelle Tetaniestudien. Verh. dtsch. path. Ges. **15** (1912). — Die Nebenschilddrüsen. Erg. inn. Med. **11**, 569 (1913). — Über die Erregbarkeit der Nerven bei Tetanie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 941 (1913). — MACCALLUM, W. G. LAMBERT and K. M. VOGEL: The removal of calcium from the blood by dialysis in the study of tetany. J. of exper. Med. **20**, 149 (1914). — MACCALLUM and VOEGTLIN: On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. Bull. Hopkins Hosp. **19**, 91 (1908). — On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. J. of exper. Med. **11**, 118 (1909). — MACCALLUM and VOGEL: Further experimental studies in tetany. J. of exper. Med. **18**, 618 (1913). — MACCARRISON, R.: Endemic tetany in the Gilgit valley. Lancet **1911 I**. — Etiology of endemic cretinism, congenital goitre and congenital parathyroid disease. Lancet **1914 I**, 817. — MADER: Über die Beziehungen der Beschäftigungs-krämpfe zur Tetanie. Wien. med. Bl. **16** (1883). — MAGER: Über das Fazialisphänomen bei der Enteroptose. Wien. klin. Wschr. **1906 II**, 1434. — MANN: Mschr. Psychiatr. **7** (1900). — MARINESCO: Tétanie d'origine parathyroïdienne. Semaine méd. **1905**, 289. — MARTINI u. HEYMER: Beitrag zur Behandlung der postoperativen Tetanie mit dem antitetanischen Präparat 10. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1864. — MASSLOW: Über Veränderungen der Atemkurve bei Kindern mit spasmophilen Symptomen. Mschr. Kinderheilk. **13**, 99 (1914). — MEINERT: Tetanie in der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. **30**, 444 (1887). — Fall von Tetanie in der Schwangerschaft, entstanden nach Kropfoperation. Arch. Gynäk. **55**, 446 (1898). — MELCHIOR, E. u. M. NOTHMANN: Über neuere Probleme der postoperativen Tetanie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 9 (1923). — Über die elektrische Übererregbarkeit nach Kropfoperationen. Zbl. Chir. **1926**, Nr 32. — MÖLLER: Zur Lehre der Epithelkörperchen. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1911**, Nr 16/17. — MORAWITZ, P.: Tetanie mit Infantilismus und Speicheldrüsenschwellung. Med. Klin. **1919 I**, 858. — MOREL: Les parathyroïdes dans l'ostéogénèse. C. r. Soc. Biol. Paris **68**, 163 (1910). — MORITZ: The state of the serum calcium in experimental hypo- and hypercalcemia. J. of biol. Chem. **66**, 343 (1925). — MÜLLER, F.: Tetanie bei Dilatatio ventriculi. Charité-Ann. **13**, 273 (1886). — MURDOCH: Considérations sur les rétractions spasmodiques. J. Univ. hebdom. Méd. et Chir. **8**, 417 (1842).

NATHAN: Über einen Fall von Tetanie mit trophischen Störungen. Prag. med. Wschr. **1902 I**, 14. — NATTRASS and SHARPE: Adolescent tetany and its relation to guanidine. Brit. med. J. **2**, 238 (1921). — NELKEN: Über den Einfluß der Guanidinvergiftung auf den Calcium- und Phosphatgehalt des Blutes. Z. exper. Med. **32**, 348 (1923). — NEUMANN: Zwei Fälle von Tetania gravidarum. Arch. Gynäk. **48**, 499 (1895). — NOETHER: Tetania parathyreopriva und Guanidinvergiftung. Arch. f. exper. Path. **111**, 38 (1926). — NOTHMANN, M.: Die galvanische Erregbarkeit der menschlichen Skelettmuskulatur nach intravenöser Zufuhr hochkonzentrierter Calciumlösungen. Arch. f. exper. Path. **91**, 312 (1921). — Weitere Untersuchungen über die Guanidintoxikosen. Verh. 24. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1922**, 496. — Weitere Beiträge zum Bilde der Vergiftung mit Guanidinen. Z. exper. Med. **33**, 316 (1923). — Diskussionsbemerkungen zum Referat: Encephalitis lethargica von ECONOMO. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **35**. Kongr. Wien **1923**, 75. — Zur Iontotherapie der Tetanie. Ther. Gegenw., April **1925**. — Beobachtungen bei der Salyrgandiurese. Z. klin. Med. **120**, 158 (1932). — Weitere Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei der Salyrgandiurese. Arch. f. exper. Path. **172**, 402 (1933). — NOTHMANN, M. u. E. GUTT-



MANN: Über die Wirkung der Anionen, insbesondere des Phosphations auf die elektrische Erregbarkeit. Arch. f. exper. Path. **101**, 28 (1924). — NÖTHMANN, M. u. KÜHNAU: Über die Wirkung des Hormons der Nebenschilddrüse. Verh. 38. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. **1926**, 359. — NÖTHMANN, M. u. A. WAGNER: Über die Wirkung von Alkalisalzen im Hinblick auf die Auslösung tetanischer Symptome beim gesunden erwachsenen Individuum. Arch. f. exper. Path. **101**, 17 (1924). — NYARY, L.: Trophische Störungen der Hände bei Tetanie. Orv. Hetil. (ung.) **1916**, Nr 36.

OPPENHEIM: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 2. Aufl. Berlin: S. Karger 1924.

PAASSAN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **65**, H. 2. Nr 10 (1921). — PALLADIN, A. u. L. GRILICHES: Zur Frage der Biochemie der experimentellen Tetanie. Biochemic. J. **146**, 450 (1924). — PATON, NOEL: The parathyroids: Tetania parathyreopriva, its nature, cause and relations to idiopathic tetany I—VIII. Quart. J. exper. Physiol. **10** (1916). I. PATON, N. u. FINDLAY: Introduction, methods and symptoms, p. 203. II. PATON, N., FINDLAY and WATSON: The parts of the central nervous system involved, p. 233. III. PATON, N., FINDLAY and WATSON: The changes in the peripheral nerves and in the muscles, p. 243. IV. PATON, N. and FINDLAY: The etiology of the condition and its relationship to guanidin and methyl-guanidin intoxication, p. 315. V. BURNS and SHARPE: Guanidin and methyl-guanidin in the blood and urine in tetania parathyreopriva and in the urine in idiopathic tetany, p. 345. VI. WISHART: The action of the blood serum of animals in tetania parathyreopriva on the skeletal muscles of the frog, p. 355. VII. BURNS: A comparison of the influence on the protein metabolism parathyroidectomy and of the administration of guanidin, p. 361. VIII. PATON, N. and FINDLAY: The functions of the parathyroids and the relationship of tetania parathyreopriva to idiopathic tetany, p. 377. — PATON, N. and FINDLAY: Recent investigation on tetania parathyreopriva and idiopathic tetany, and on the functions of the parathyroids. Edinburgh med. J., Okt. **1924**. — PATON, FINDLAY, WATSON, BURNS, SHARPE and WISHART: Tetany and the functions of the parathyroids. Brit. med. J. **1917**. — PAYR, E.: Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz. Arch. klin. Chir. **80**, 720 (1906). — Zur Frage der Schilddrüsen transplantation. Arch. klin. Chir. **106** (1913). — PEPERE, A.: Les glandes parathyroïdes. Arch. ital. de Biol. (Pisa) **48**, 67 (1907). — PERITZ, G.: Die Spasmophilie der Erwachsenen. Z. klin. Med. **77**, 190 (1913). — Die Nebenschilddrüse. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 1. Leipzig: Curt Kabitzsch 1928. — Neue Deutsche Klinik, 1. Erg.-Bd. 1933. — PETERS, A.: Tetanie und Starbildung. Bonn 1898. — Weitere Beiträge über Tetanie und Starbildung. Z. Augenheilk. **5**, 89 (1901). — Dtsch. Arch. klin. Med. **77** (1903). — PFEIFFER, H. u. O. MAYER: Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **18**, 377 (1908). — PHLEPS, E.: Die Tetanie. LEWANDOWSKYS Handbuch der Neurologie, Bd. 4, S. 159. 1913. — PICK, L.: Beiträge zur Pathologie der Tetanie. Neur. Zbl. **1903**, 754. — PINCUS, PETERSON and KRAMER: A study by means of ultrafiltration of the condition of several enorganic constituents of blood serum in disease. J. of biol. Chem. **68**, 601 (1926). — PINELES, F.: Über die Funktion der Epithelkörperchen (I. Mitt.). Sitzber. ksl. Akad. Wiss. **113**, 199 (1904). — Zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen beim Menschen. Wien. klin. Wschr. **1904 I**, 517. — Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **14**, 120 (1904). — Zur Pathogenese der Tetanie. Dtsch. Arch. klin. Med. **85**, 491 (1906). — Tetaniestar — Zuckerstar — Altersstar. Wien. klin. Wschr. **1906 I**, 691. — Zur Pathogenese der Kindertetanie. Jb. Kinderheilk. **66**, 665 (1907). — Über parathyreogenen Laryngospasmus. Wien. klin. Wschr. **1908**. — Die Epithelkörperchen. WAGNER-BAYERS Lehrbuch der Ophotherapie, 1914. — PIRQUET, C. v.: Die anodische Übererregbarkeit der Säuglinge. Wien. med. Presse **1907**, Nr 1. — PLAZOTTA, E.: Untersuchungen an Epithelkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. Inaug.-Diss. München 1911. — POLLINI: Ric. sui rapporti fra tetania infant. e paratir. Riv. Clin. pediatr. **10**, 803 (1912); **11**, 721 (1913). Zit. nach HERXHEIMER. — POOL, E. H.: Tetany parathyreopriva. Ann. Surg., Okt. **1907**. — POSSEK, R.: Schilddrüse und Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. **1907**, Beih. — POTPETSCHNIGG: Zur Kenntnis der kindlichen Krämpfe und ihrer Folgen für das spätere Alter. Arch. Kinderheilk. **47** (1908). — PRÉVOST u. BATELLI: Trav. Labor. Physiol. Genève **5** (1894). — PRÖSCHER, F. and T. DILLER: A fatal case of tetany with autopsy findings showing hemorrhages in the parathyroid glands. Amer. J. med. Sci. **143**, 696 (1912).

QUEST, R.: Über den Kalkgehalt des Säuglingsgehirns und seine Bedeutung. Jb. Kinderheilk. **61**, 114 (1905).

RAIDA u. LIEGMANN: Epithelkörperchentetanie und Guanidin. Z. exper. Med. **41**, 358 (1924). — REDLICH, E.: Tetanie und Epilepsie. Mschr. Psychiatr. **30**, 4, 39 (1911). — RIEDER: Erfahrungen mit A. T. 10. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1832. — Neue Erfahrungen beim Vergleich verschiedener Methoden zur Behandlung der postoperativen Tetanie. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1207. — ROGGENBAU: Bericht über Erfahrungen mit A.T. 10. Klin. Wschr. **1934 I**, 104. — ROMINGER, E., H. MEYER u. C. BOMSHOV: Über die Entstehung der



Tetanie im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1342. — RONA, P. u. H. PETOW: *Biochem. Z.* **137**, 356 (1923). — RONA u. TAKAHASHI: Über das Verhalten des Kalziums im Serum. *Biochem. Z.* **31**, 336 (1911). — RUDINGER, C.: Zur Ätiologie und Pathologie der Tetanie. *Z. exper. Path. u. Pharmakol.* **5** (1908). — Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. *Erg. inn. Med.* **2** (1909). — RUDINGER, C. u. JONAS: Über das Verhältnis der Tetanie zur Dilatatio ventriculi. *J. exper. Path. u. Pharmakol.* **1904**, 1.

SALVESEN, A. H.: The function of the parathyroids. *J. of biol. Chem.* **56**, 443 (1923). — Studies on the physiology of the parathyroids. *Acta med. scand. (Stockh.)* **6**, Suppl. 5 (1923). — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 204 (1923). — *Endocrinology* **8**, 601 (1924). — Observations on human tetany. I. Spontaneous tetany in adults. *Acta med. scand. (Stockh.)* **73**, 511 (1930). — II. Postoperative Tetany. *Acta med. scand. (Stockh.)* **74**, 13 (1930/31). — SANDSTRÖM: Om en ny Körtel hos menniskan och atskilliga doggdjur. *Uppsala Läk.för. Förh.* **1880**. Ref. Schmidts *Jb.* **187** (1880). — SARBO: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **8**, 242 (1897). — SAUERBRUCH, F.: Zit. nach KLOSE: Chirurgie der Schilddrüse. 1929. — SCHÄFFER, H.: Zur Kenntnis des TROUSSEAU'schen Phänomens bei der Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 II**, Nr 39. — *Berl. klin. Wschr.* **1920 II**, Nr 31. — SCHEER: Die Beeinflussbarkeit der Spasmophilie durch Salzsäuremilch. *Jb. Kinderheilk.* **92** (1922). — SCHIFF: *Acta paediatr. (Stockh.)* **3** (1923). — SCHIFF, M.: Bericht über eine Untersuchungsreihe betr. der Wirkung der Exstirpation der Schilddrüse. *Arch. f. exper. Path.* **18** (1884). — SCHIFFER: Über familiäre chronische Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **73**, 601 (1911). — SCHIFFER u. RHEINDORF: Über familiäre Tetanie mit Demonstration mikroskopischer Präparate von Epithelkörperchen. *Münch. med. Wschr.* **1910 II**, 1254. — SCHLESINGER, H.: Das Beinphänomen. *Wien. klin. Wschr.* **1910 I**, 315. — Sekalevergiftung und Tetanie. *Wien. klin. Wschr.* **1918 I**, Nr 15. — Zur Klinik der Hungerosteomalazie und ihre Beziehungen zur Tetanie. *Wien. med. Wschr.* **1919 I**, Nr 13. — Zur Klinik der Tetanie. *Neur. Z.* **1920**, Nr 13. — SCHÖNBORN: Klinisches zur menschlichen Tetanie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **40** (1910). — SCHOLTZ, H. G.: Die klinische Bedeutung des Nebenschilddrüsenhormons. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, 8. Erg.-Bd., S. 177. 1933. — SCHÜLLER, A.: Rachitis tarda und Tetanie. *Wien. med. Wschr.* **1909**. — SCHULTEN: *Klin. Wschr.* **1925 II**, 2487. — SCHULTZE: Über einige Fälle von Tetanie. *Berl. klin. Wschr.* **1874 I**, 85. — Über Tetanie und die mechanische Erregbarkeit der peripheren Nervenstämmе. *Dtsch. med. Wschr.* **1882 I**, 276. — Tetanie und Psychose. *Berl. klin. Wschr.* **1897 I**, Nr 9. — Das Verhalten der Zunge bei Tetanie. *Neur. Zbl.* **1901**, 634. — Über das Verhalten der mechanischen Muskeleerregbarkeit bei der Tetanie und das Zungenphänomen. *Münch. med. Wschr.* **1911 II**, 2313. — SCHULTZE u. SCHIEFER-DECKER: Beiträge zur Kenntnis der Myotonia congenita und der Tetanie mit myotonischen Symptomen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **25**, 1 (1904). — SEITZ, L.: Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig 1913. — SHARPE, I. S.: The guanidine content of faeces in idiopathic tetany. *Biochemic. J.* **14**, 46 (1920). — SIEGERIST: Zit. nach BIEDL: Innere Sekretion, 2. Aufl., 1922. — SJOLLEMA, B. u. L. SEEKLES: Der Magnesiumgehalt des Blutes, besonders bei Tetanie. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 989. — SKODA: Beitrag zur Lehre von der Tetanie. *Wien. med. Wschr.* **1862**. — SOLTSMANN: Die funktionellen Nervenkrankheiten. GERHARDTS Handbuch. Tübingen 1880. — SPIEGEL: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **65**, 310 (1920). — SPIEGEL, E. A. u. Y. NISHIKAWA: Der zentrale Mechanismus der Tetaniekrämpfe und ihre Beziehungen zur Enthirnungsstarre. *Arb. neur. Inst. Wien* **24**, 221 (1923). — SPIEGLER, R. u. STERN: Die Bedeutung der Zustandsformen des Kalkes und ihre Beeinflussung durch das Parathyreoidhormon. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1580. — STEINHEIM: Zwei seltene Formen von hitzigem Rheumatismus, 1830. — STENVERS, H. W.: Postoperative Tetanie und Schwangerschaft. *Münch. med. Wschr.* **1922 II**, 1458. — STEPP, W.: Verh. Kongr. Stoffwechselkrkh. Wien **1931**. — STRADA, F.: Tetania infantile e paratiroidi. *Riv. Clin. pediatr.* **7**, No 12 (1909). Zit. nach BIEDL. — Contribution al estudio de la anatomia normal y patologica de las glandulas paratiroides. *Rev. Univ. Córdoba* **4**, No 6 (1917). Zit. nach BIEDL. — STRAUB, H.: Störungen der physikal-chemischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924). — SUDECK: Die Chirurgie der Epithelkörperchen. KIRSCHNER-NORDMANN, Die Chirurgie, Bd. 3, S. 311. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1930. — SÜSSMANN: Experimentelle Studien mit Parathormone-COLLIP an weißen Mäusen. *Z. exper. Med.* **56**, 816 (1927). — TEZNER, O.: Tetanie und Alkalose. *Msehr. Kinderheilk.* **28**, 97 (1924). — Zur Erklärung des TROUSSEAU'schen Phänomens. *Msehr. Kinderheilk.* **29**, 20 (1924); **29**, 728 (1925). — THIEMICH: Über Schädigung des Zentralnervensystems durch Ernährungsstörung im Kindesalter. Berlin 1900. — Über Tetanie und tetanoide Zustände im ersten Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **51** (1900). — Entwicklung eklamptischer Säuglinge in der späteren Kindheit. *Jb. Kinderheilk.* **65** (1906). — Über spasmophile Zustände. *Med. Klin.* **1906 I**, Nr 17. — TISDALL, KRAMER und HOWLAND: The concentration of sodium and potassium as compared with that of calcium and magnesium in the serum of patients with active infantile tetany. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **18**, 252 (1921). — The influence of the sodium ion in the production of tetany. *J. of biol. Chem.* **54**, 35 (1922). — TOGAWA, T.: Studies in the metabolic changes in experimental tetany. *Ref. Endocrinology* **4**, 679 (1920). — TRENDLEN-

BURG, P. u. W. GOEBEL: Tetanie nach Entfernung der Epithelkörperchen und Kalziummangel im Blut. Arch. f. exper. Path. **89**, 171 (1921). — TROUSSEAU: Über die Krämpfe kleiner Kinder und deren Behandlung. Jb. Kinderkrkh. **11**, 233 (1848). — De quelques convulsions part. Gaz. Hôp. **1851**, No 128. — Contracture des nourrices. Gaz. Hôp. **1854**. — De la contracture rhumatismale intermittente. Gaz. Hôp. **1856**. — Des difficultés diagnostiques de la névrose successivement désignées sous le nom de tétanos intermittent. Bull. de Thér. **1860**.

UFFENHEIMER: Ein neues Symptom bei latenter und manifester Tetanie des Kindesalters, das Tetaniegesicht. Jb. Kinderheilk. **62** (1905). — UNDERHILL, F. P. and BLATHERWICK: Studies in carbohydrate metabolism. VI. The influence of thyreoparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver. J. of biol. Chem. **18**, 87 (1914). — UNDERHILL, F. P., TILESTON and BOGERT: Metabolism studies in tetany. J. metabol. Res. **1**, 723 (1912). — URECHIA, C. I. et N. ELEKES: Contribution à l'anatomie pathologique de la tétanie. Arch. internat. Neur. **1**, 11 (1923). — URECHIA, C. I. et G. POPOVICIU: L'ergostérine irradiée dans la tétanie expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **98** (1928).

VASSALE: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **43**, 177 (1905). — VASSALE et GENERALI: Sugli effetti dell' estirpazione delle ghiandole paratiroid. Riv. Pat. nerv. **1** (1896); Arch. ital. de Biol. (Pisa) **25**, 26 (1896). — Fonction paratiroïdienne. Arch. ital. de Biol. (Pisa) **33** (1900). — VEIL: Ther. Gegenw. **1932**. — Voss, v.: Tetanie und myotonische Störungen. Mschr. Psychiatr. **8**, 85 (1900).

WADE: Clinical and experimental studies on calcium and cholesterol in relation to the thyroid parathyroid apparatus. Amer. J. med. Sci. **177**, 790 (1929). — WATANABE, C. K.: Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content. J. of biol. Chem. **33**, 253; **34**, 51, 65, 73; **35**, 53 (1917/18). — The phosphate and calcium content of serum in the conversion of guanidine tetany. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **15**, 143 (1918). — Studies on the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. J. of biol. Chem. **36**, 531 (1918). — WEISS, N.: Über Tetanie. Volkmanns Beitr. **7**, 189 (1881). — WENDT, H. u. ALTENBURGER: Zur Behandlung der postoperativen Tetanie mit A. T. 10 (HOLTZ). Med. Klin. **1934 I**, 765. — WESTHUES, H.: Klinisches zur genuinen und parathyreopriven Tetanie. Klin. Wschr. **1928 I**, 673. — WESTPHAL: Zur Lehre von der Tetanie. Berl. klin. Wschr. **1901**, 849. — WETTENDORFER: Zwei Fälle von jugendlichem Totalstar bei Tetanie. Wien. med. Wschr. **1897 II**, Nr 36. — WILSON, D. W., T. STEARNS and M. THURLOW: The acid-base equilibria in the blood after parathyroidectomy. J. of biol. Chem. **23**, 89 (1916). — WILSON, D. W., T. STEARNS and J. H. JANNEY: The effect of acid administration on parathyroid tetany. J. of biol. Chem. **21**, 169 (1915). — The excretion of acide and ammonia after parathyroidectomy. J. of biol. Chem. **23**, 123 (1916). — WINTERSTEIN: Zur Behandlung des Epithelkörperchenausfalles mit A. T. 10 HOLTZ. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 2007. — Zur Behandlung schwerer und leichter Tetanien mit A. T. 10. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1831. — WIRTH, R.: Die Tetanie im höheren Alter. Wien. klin. Wschr. **1910 II**, 1028. — Die Tetanie und ihre Bedeutung für die Chirurgie. Z. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1910**.

YANASE: Über Epithelkörperchenbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit der Kinder. Jb. Kinderheilk. **67**, Erg.-H., 57 (1908); Wien. klin. Wschr. **1907 II**, Nr 39.

ZAPPERT, J.: Histologische Nervenbefunde eines 1 $\frac{1}{4}$  Jahre alten Kindes mit tetanischen Krämpfen. Wien. klin. Wschr. **1898**. — Rückenmarksuntersuchungen bei Tetanie. Mschr. Kinderheilk. **10** (1911). — ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1928. — ZONDEK, H., H. PETOW u. W. SIEBERT: Zur Frage der Funktionsstörung der Niere. Klin. Wschr. **1922**, 2172. — ZONDEK, S. G. u. BENATT: Z. exper. Med. **1923**. — ZYBELL, F.: Die Einwirkung alimentärer und pharmakodynamischer Faktoren auf den Verlauf der Spasmophilie. Jb. Kinderheilk. **78**, 29 (1914).

# Ostitis fibrosa cystica generalisata (v. RECKLINGHAUSEN).

Von MARTIN NOTHMANN-Leipzig.

Mit 7 Abbildungen.

**Geschichtliches.** Das heute als RECKLINGHAUSENSCHE Knochenerkrankung bezeichnete Leiden ist zuerst von ENGEL im Jahre 1864 in seiner Dissertation „Über einen Fall von cystoider Entartung des gesamten Skelets“ beschrieben und von RECKLINGHAUSEN 1891 eingehend pathologisch-anatomisch untersucht worden. v. RECKLINGHAUSEN wählte den Namen Ostitis fibrosa cystica generalisata und vertrat die Anschauung, daß diese Krankheit und die von PAGET 1876 erstmalig beobachtete Ostitis deformans nur zwei verschiedene Erscheinungsformen der gleichen Knochenerkrankung sind. Eine Reihe von Autoren, besonders CHRISTELLER und PICK, haben die gleiche Auffassung verfochten. Die Krankheit wurde als Osteodystrophia fibrosa bezeichnet und eine hyperostotische Form, die Ostitis deformans Paget, von der hypostotischen Form, der Ostitis fibrosa v. Recklinghausen, unterschieden. Die Untersuchungen von SCHMORL haben gezeigt, daß Morbus Paget und Morbus Recklinghausen histologisch streng voneinander zu trennen sind. ERDHEIM, ASKANAZY, SCHLAGENHAUFER, MARESCH, HOFFHEINZ u. a. fanden bei verschiedenen Knochenerkrankungen, vor allem aber bei der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit eine Vergrößerung der Epithelkörperchen. ERDHEIM deutete sie als kompensatorische Organhypertrophie. SCHLAGENHAUFER und MARESCH vermuteten in ihr die primäre Ursache der Erkrankung und empfahlen, nach Epithelkörperchentumoren zu suchen und sie zu entfernen. Aber erst im Jahre 1926 nahm MANDL bei einem Fall von Ostitis fibrosa cystica generalisata die Exstirpation eines Nebenschilddrüsentumors vor. Er konnte mit diesem Eingriff eine weitgehende Besserung der Knochenerkrankung erzielen und damit den Beweis liefern, daß die Erkrankung eine Folge der Überfunktion der Nebenschilddrüsen ist. Die Auffassung von dem pathogenetischen Zusammenhang zwischen Ostitis fibrosa cystica generalisata und einer Überproduktion von Nebenschilddrüsenhormon wurde schließlich durch die Untersuchungen von JAFFÉ, BODANSKY und BLAIR sichergestellt. Die amerikanischen Autoren haben im Tierversuch gezeigt, daß nach Überdosierung mit dem COLLIP-Hormon die gleichen Knochenveränderungen auftreten, wie sie bei der menschlichen Ostitis fibrosa gefunden werden.

**Begriffsbestimmung.** Die RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit ist eine generalisierte Erkrankung des Skelets, die durch eine Resorption von Knochensubstanz und durch Bildung cystischer Hohlräume mit Wucherung von osteoidem Gewebe charakterisiert ist. Die Knochenveränderungen sind als Folge einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen aufzufassen. Sehr oft werden bei der Erkrankung Nebenschilddrüsenadenome gefunden.

## Symptomatologie.

Die ersten klinischen Zeichen, die das Leiden verursacht, sind Beschwerden allgemeiner Art, Mattigkeit, leichte Ermüdbarkeit, Muskelschwäche, vor allem aber Schmerzen in den von der Krankheit befallenen Knochenabschnitten.



Ihrem Charakter nach werden sie als ziehend oder stechend angegeben und häufig zunächst für rheumatisch gehalten und auch in diesem Sinne behandelt. Nach MANDL setzen die Schmerzen im Verlaufe des Leidens so frühzeitig ein, daß der Beginn der Erkrankung genau festzustellen ist, da er mit ihrem ersten Auftreten zusammenfällt. Die Schmerzen können so heftig sein, daß sie das ganze Krankheitsbild beherrschen. In keinem Falle läuft aber ihre Intensität der Schwere der nachweisbaren Knochenveränderungen parallel. Nicht immer weist die Lokalisation der Schmerzen auch auf den Sitz der Erkrankung hin. Denn die Schmerzen können diffus über das ganze Skelet verteilt sein, wenn sie sich auch besonders oft auf bestimmte Körperteile, Schädelknochen, Wirbelsäule, Beckenknochen oder einzelne Extremitäten oder Extremitätenteile, konzentrieren. Bei Progredienz der Erkrankung und fortschreitender Knochenresorption wird ein Befallensein der unteren Extremitäten, des Beckens und der Wirbelsäule als Folge der Belastung besonders schmerzhaft empfunden. In chronisch verlaufenden Fällen treten Perioden völliger Schmerzfreiheit von längerer Dauer auf.

Die Knochen selbst sind außerordentlich druckempfindlich. Der Sitz der Schmerzen wird von LOTSCH in das Knochenmark gelegt. JOHNSON und WILDER ist es gelungen, durch Injektion von Nebenschilddrüsenextrakt in großen Dosen beim Menschen die Schmerzen experimentell hervorzurufen.

An den von der Krankheit betroffenen Knochen treten im weiteren Verlaufe des Leidens Auftreibungen hervor. Doch müssen die sich bildenden Cysten und braunen Tumoren keineswegs durch fühlbare und sichtbare Verdickungen bereits klinisch bemerkbar werden. Schließlich kommt es zu Spontanfrakturen und Deformitäten des ganzen Knochens. Die Deformitäten sind keine echten Verbiegungen, sondern Folgezustände der difform verheilten, in ihrer Ursache oft gar nicht erkannten Knochenbrüche (MICHAELIS). Die häufigen Spontanfrakturen, die ihr Entstehen der durch die Resorptionsprozesse erheblich beeinträchtigten Festigkeit des Knochens verdanken, sind fast pathognomonisch für die RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit und stehen im Vordergrund des klinischen Bildes. Die Endglieder der Phalangen sind verdickt und erscheinen als sogenannte „Erweichungstrommelschlegelfinger“. Mögen die starken Schmerzen den Erkrankten bereits vorher veranlaßt haben, ärztliche Hilfe zu suchen, so führen die Spontanfrakturen meistens erst zur Röntgenuntersuchung und damit auch zur Feststellung der charakteristischen Knochenveränderungen. Oft ist das Leiden an den am häufigsten befallenen Extremitätenknochen symmetrisch festzustellen. SCHLESINGER und GOLD beobachteten über der ganzen Schädelkalotte einen deutlich tympanitischen Perkussionsschall, welcher auch noch mehrere Monate nach der Operation persistierte. Ursache dieses Phänomens ist die Kalkverarmung des Schädelknochens und die Änderung seiner Struktur.

Bei fortschreitender Erkrankung sind Klagen über Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit häufig. Heftige Leibschmerzen treten auf, die den Charakter gastrischer Krisen tragen. Die Kranken scheuen jede Bewegung, weil sie mit großen Beschwerden und der Gefahr einer Infraktion verbunden ist. Es besteht eine hochgradige Adynamie, wie sie auch von Erkrankungen der Nebennieren her bekannt ist.

Der bei der Operation oder Autopsie in der überwiegenden Zahl der Fälle gefundene Epithelkörperchentumor ist bei der klinischen Untersuchung palpatorisch nur ziemlich selten festzustellen. Nach einer Zusammenstellung von MANDL waren lediglich in 5 von 55 Fällen der Weltliteratur die Nebenschilddrüsenvergrößerungen palpabel. Sind sie in das Schilddrüsenparenchym eingebettet, wie in einem Falle von SNAPPER, so bewegen sie sich bei den

Schluckbewegungen mit. SCHLESINGER und GOLD berichteten von einer Patientin, bei welcher eine im Verlaufe eines Jahres sich ausbildende eigroße, linksseitige Struma sich als durch einen Epithelkörperchentumor bedingt erwies.

Die Untersuchung des Blutes und des Harnes weist schwere Störungen des Mineralstoffwechsels auf (BARRENSCHEEN und GOLD). Der Calciumgehalt des Serums ist erhöht. Die höchsten Werte, die bei der Ostitis fibrosa generalisata gefunden worden sind, bewegen sich im allgemeinen zwischen 16 und 18 mg-%. SNAPPER fand in einem Falle von RECKLINGHAUSENScher Krankheit, bei dem die Entkalkung der Knochen allerdings außerordentlich weit fortgeschritten war, den ungewöhnlich hohen Wert von 22,6 mg-%, CUTLER sogar einen Wert von 29,4 mg-%. Der Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphor ist



Abb. 1. Beckenskelet bei Ostitis fibrosa cystica generalisata. (Nach MANDL.)<sup>1</sup>

herabgesetzt (SNAPPER, WILDER). SNAPPER bestimmte ihn mit 1,5 mg-%. Ob diese Verminderung des Phosphorgehaltes im Blute ein regelmäßiger Befund ist, läßt sich auf Grund der bisher in dieser Richtung untersuchten geringen Zahl von Fällen nicht sagen. ASSMANN berichtet sogar über eine Erhöhung des Phosphorspiegels. In seltenen Fällen soll der Calciumspiegel des Blutes einen normalen Wert aufweisen (ASK-UPMARK, WANKE). Dieser Befund wäre durch die Beobachtung von WANKE zu erklären, daß die Calciumsteigerung periodenweise auftreten kann, daß also bei den gleichen Kranken stark erhöhte Blutcalciumwerte mit annähernd normalen abwechseln. Der Kaliumgehalt des Blutes ist normal (TOENNIESSEN und HECKER), der Magnesiumgehalt liegt an der unteren Grenze der Norm (BULGER und GANSMANN).

Die Kalkausscheidung im Harn ist bedeutend vermehrt, so daß die Wände der Uringläser, in welche der Harn entleert wird, nach kurzer Zeit durch das Ausfallen der Kalksalze milchig getrübt erscheinen.

Untersuchungen des Eiweiß-, Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels sind bei der RECKLINGHAUSENSchen Krankheit bisher kaum gemacht worden. Insofern Befunde in dieser Richtung vorliegen, weichen sie von der Norm nicht ab. Ob

<sup>1</sup> Die Abbildungen 1—3 verdanke ich Herrn Dozenten Dr. F. MANDL, Wien.

der von WINTER beschriebene Fall mit auffallend niedrigem Blutzuckerspiegel zur Ostitis fibrosa cystica generalisata gehört, ist fraglich.

Der Grundumsatz ist in den wenigen bisher untersuchten Fällen normal gefunden worden.

Die morphologischen Verhältnisse des Blutes hat ROSENO untersucht. Außer einer sekundären Anämie zeigen sie keine Abweichungen von der Norm.

Die elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven ist entsprechend dem erhöhten Blutcalciumspiegel herabgesetzt, wie ja auch die Injektion hochkonzentrierter Calciumlösungen eine starke Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit hervorruft (NOTHMANN).

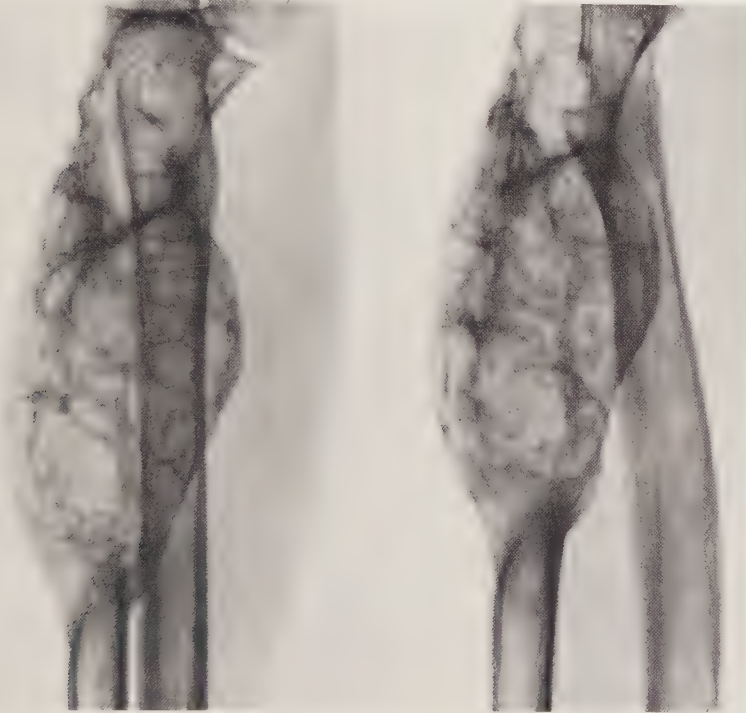


Abb. 2. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Linker Unterarm. (Nach MANDL.)

In denjenigen Fällen von Ostitis fibrosa, in denen die Störung des Calciumstoffwechsels große Ausmaße erreicht, kann es zu Kalkablagerungen in den Nieren und zu heftigen Koliken kommen (MANDL und UEBELHÖR, ALBRIGHT und Mitarbeiter, TOENIENSEN und HECKER). Unter diesen Bedingungen sind im Harn auch weiße und rote Blutkörperchen sowie hyaline Zylinder gefunden worden. In fortgeschrittenen Fällen machen sich Erscheinungen der Niereninsuffizienz mit Polyurie, manchmal aber auch mit Oligurie und Erhöhung des Reststickstoffes bemerkbar.

Eine besondere Neigung der Kranken zur Arteriosklerose scheint nicht zu bestehen. Die Höhe des Blutdruckes entspricht im allgemeinen dem Alter des Patienten. Doch berichtet ASSMANN über schwerste Verkalkung nahezu sämtlicher Körperarterien und beiderseitige symmetrische Gangrän der großen Zehen bei einem 16jährigen Jüngling. Die Gefäße waren als drahtartige Stränge fühlbar und im Röntgenbild als kalkhaltiger Streifen sichtbar. LOOSER hat ein ähnliches Bild gesehen.



Einzelne Autoren beschreiben Veränderungen auch an endokrinen Organen außer der Parathyreoidea. Es ist fraglich, ob es sich hierbei um mehr als ein zufälliges Nebeneinander handelt. Am häufigsten bestehen Schilddrüsenvergrößerungen entweder als Struma oder als Teilerscheinung einer BASEDOWschen Krankheit (MICHAELIS). MEYER-BORSTEL hält einen Kausalzusammenhang für wahrscheinlich. Auch eine Hypertrophie der Hypophyse kommt vor (WANKE). PAUL fand neben einem Epithelkörperchentumor eine hochgradige Hyperplasie der Nebennieren. SIMON vermißte die Nebenschilddrüsenveränderungen vollständig, stellte hingegen eine Nebennierengeschwulst fest. GOLDHAMMER, BORAK und DOLL berichten über die Kombination von Pubertas praecox mit Ostitis fibrosa generalisata.



Abb. 3. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Rechter Oberschenkel. (Nach MANDL.)

Störungen der Menstruation wurden beobachtet und in Beziehung zur Grunderkrankung gebracht (MEYER-BORSTEL, BLENCKE). CASTEX sah eine atypische Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale bei einem jungen Mann. MICHAELIS macht auf die Tatsache aufmerksam, daß die progressiven, schnell zum Tode führenden Fälle vorwiegend Frauen im geschlechtsreifen Alter betreffen (MARCHANT, SIMON, WASSILENKO, KIENBÖCK und MARKOVITS).

Das Röntgenbild zeigt im Beginn der Erkrankung eine geringe Schattendichte in allen Knochen, eine Verdünnung der Compacta und eine Auflockerung von Corticalis

und Spongiosa. Das Periost ist bis auf gelegentliche umschriebene Periostverdickungen an der Stelle von Infraktionen und Frakturen an den Veränderungen unbeteiligt. Von den Erscheinungen bei der Osteomalacie und der senilen Osteoporose ist das Röntgenbild in diesem Stadium nicht zu unterscheiden. Beim Fortschreiten der Erkrankung bekommt die Compacta und Spongiosa ein feinflockiges Aussehen. Daneben sieht man difform verheilte Frakturstellen mit Brückencallus. Verbiegungen von Knochen kommen nicht vor.

Charakteristisch für die RECKLINGHAUSENSche Krankheit ist das Auftreten von Cysten und Riesenzellentumoren. Der Sitz der Cysten sind die Metaphysen der Knochen. Die Riesenzellentumoren finden sich entweder zentral gelegen in den Epiphysen der langen Röhrenknochen oder cortical in den Meta- und Diaphysen und in den Phalangen. Röntgenologisch sind die Cysten als scharf umschriebene rundliche bis ovale Aufhellungen im Knochen sichtbar. Zuweilen sind sie von einer wabigen Struktur durchzogen. Am Rande ist die Corticalis

gegen die Cyste verdünnt. Die Riesenzellentumoren erscheinen als umschriebene Aufhellungen, an deren Rande die Corticalis plötzlich unterbrochen ist. Im Bereiche der platten Knochen des Beckens und des Schädels kommt es zu einer zarten feinfleckigen Verschattung. Die Grenzen zwischen Corticalis und Spongiosa werden völlig verwischt (LOOSER). Zuweilen ergibt die Röntgenuntersuchung des Schädels neben dem Bilde der Knochenresorption auch Erscheinungen von Knochenneubildungen, die den typischen Veränderungen der Ostitis deformans Paget sehr ähneln und daher auch als pagetoide Veränderungen bezeichnet worden sind (KIENBÖCK und MARKOVITS).

Die röntgenologische Darstellung der Epithelkörperchentumoren, wie sie von BERGSTRAND und MEYER-BORSTEL versucht wurde, ist bisher nur selten gelungen. In den Nieren und in den Lungen sind gelegentlich metastatische Verkalkungen festzustellen.

### Pathologische Anatomie.

Die Ostitis fibrosa cystica generalisata ist eine Erkrankung des gesamten Knöchensystems. Jedoch sind die Veränderungen nicht an allen Knochen in gleicher Schwere ausgebildet, vielmehr in hohem Grade von mechanisch-statischen Einwirkungen abhängig. In den Frühstadien des Leidens ist Form und Festigkeit der Knochen noch erhalten. Es besteht eine Osteoporose, die Rinde der Knochen verschmälert sich, die Spongiosa wird lichter, die Markräume werden weiter. Mit dem Fortschreiten der Krankheit wird der kompakte Knochen in immer stärkerem Maße durch feinporiges schwammiges Knochengewebe ersetzt, so daß er bis zur Schneidbarkeit weich wird. Im Gegensatz zu den oft hochgradig verunstalteten Knochen sind die Gelenkenden ihrer Form nach meist gut erhalten. Sie enthalten ebenso wie alle in geringerem Ausmaße beteiligten Abschnitte der Röhrenknochen noch fett- bzw. blutbildendes Markgewebe, während sich in den stärker umgebauten Schaftstücken Fasermark findet. Die Becken- und Schädelknochen können so weitgehend umgebaut sein, daß von Struktur nicht mehr viel zu erkennen ist, obgleich starke Veränderungen der Konturen nicht wahrgenommen werden. Im fibrösen Mark entstehen durch Erweichung Cysten, zuweilen ganze Cystengruppen, in deren Bereich der Knochen bricht. An Stellen stärkerer Belastung, z. B. in der Spongiosa oder inmitten der Diaphysenrinde, dort, wo die Zerstörung der Knöchensubstanz ihren höchsten Grad erreicht hat, entwickelt sich ein Granulationsgewebe, das früher als echtes Tumorgewebe angesehen wurde. Wegen des reichlichen



Abb. 4. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Linker Femur: Schenkelhalsfraktur, Cysten und braune Herde. (Nach SIMON.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Die Abbildungen 4 und 5 verdanke ich Herrn Prof. Dr. W. V. SIMON, Frankfurt a. M., die Abbildungen 6 und 7 Herrn Doz. Dr. F. MANDEL, Wien.

Blutfarbstoffgehaltes sieht das Granulationsgewebe braunrot aus. Man spricht deshalb auch von „braunen Tumoren“. Die „braunen Tumoren“ haben den Bau von Riesenzellensarkomen, sind aber keine echten Geschwülste, sondern Neubildungen chronisch-entzündlicher Natur, sogenannte Resorptionsgranulome (LUBARSCH, LOOSER).

Die charakteristischen Kennzeichen des Knochens im vollentwickelten Stadium der Ostitis fibrosa cystica generalisata sind demnach Porose, Hypostose,



Abb. 5. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Linkes Kniegelenk und Unterschenkel, rechter Oberarm. Großer brauner Herd im unteren medialen Femurkondyl, Knorpel an einer Stelle durchbrochen. Fraktur der Tibia im oberen Drittel. Pseudarthrotisch und stark deform geheilte Frakturen. (NACH SIMON.)

Markfibrose und cystische und tumorähnliche Auftreibungen. Das Periost ist an den Veränderungen nicht beteiligt. Es erscheint nur sehr selten im Bereiche der Cysten und Tumoren verdickt. Auch echte Knochenverbiegungen kommen nach Ansicht zahlreicher Autoren nicht vor. Wo sie vorhanden zu sein scheinen, werden sie nur durch difform geheilte Frakturen vorge-täuscht.

Histologisch bietet der Knochen im frühen Stadium der Ostitis fibrosa cystica generalisata ein Bild, welches ASKANAZY als progressive Knochenatrophie beschrieben hat. Es handelt sich um endostale fibröse Wucherungen, welche die Markräume ausfüllen, und um einen intensiven Abbau an den Knochenbälkchen durch Aufzehrung und Aushöhlung der Bälkchen (ASKANAZY, PICK). Schon v. RECKLINGHAUSEN kannte diese eigentümliche Form der Resorption und bezeichnete sie als „dissezierende Resorption“. Nach SCHMORL, dessen Ausführungen ich bei der Beschreibung des histologischen Bildes folge, vollzieht sich die Resorption an der ganzen Ausdehnung der Knochenbalken, so daß schließlich nur ganz dünne Knochenblättchen übrig bleiben, an deren Oberfläche das zell- und osteoclastenreiche, feinfibröse Mark liegt. An der Außenfläche der Bälkchen lagern sich dünne, aus neugebildeter Knochensubstanz bestehende Schichten an, die lange osteoid bleiben. Osteoblasten finden sich hier nur spärlich. Die Knochenbälkchen, die in späteren Stadien der Erkrankung gefunden werden, haben sich meistens aus Binde-

gewebeknochen gebildet. Teils sind sie verkalkt, teils kalklos. Allmählich setzt ein Abbau im lamellären Knochen ein, an dem sich nun wieder die der Ostitis fibrosa eigentümlichen Resorptionsercheinungen bemerkbar machen. In vorgeschrittenen Fällen ist die ursprüngliche Knochenstruktur fast völlig geschwunden. Der Knochen besteht aus einem Bälkchengeflecht, das teils regellos, teils funktionell gerichtet und in einem bald zellreichen, bald faserreichen Bindegewebe eingebettet ist.

Die Zerstörung des Knochens erfolgt bei der Ostitis fibrosa von der Markhöhle aus. Periostale Neubildung wird nicht beobachtet, auch dann nicht, wenn



die krankhaften Veränderungen bis zur Oberfläche der Knochenrinde vorgedrungen sind. Nur an der Stelle von Infraktionen oder Brüchen sind geringe periostale Verdickungen festzustellen. Eine eigentümliche Erscheinung der Ostitis fibrosa ist es auch, daß die unter dem Gelenkknorpel gelegene knöcherne Schlußplatte meist schon in frühen Stadien der Erkrankung von Osteoclasten und durch das zellreiche feinfaserige Mark völlig vernichtet wird. Die Zerstörung kann auf die nächstliegenden verkalkten Knorpelschichten übergreifen.

Ein Stillstand der Erkrankung gibt sich im histologischen Bild an dem Rückgang der Osteoclasten und dem Fehlen der kalklosen Anlagerungssäume zu erkennen. Schließlich können sogar die im Markgewebe locker eingestreuten Bälkchen wieder miteinander in Zusammenhang treten und sich langsam der ursprünglichen Bauweise des Knochens nähern.

Die cystischen Hohlräume haben eine dünne knöcherne Wand, der innen eine endothelähnliche Membran angelagert ist. Der Inhalt der Cysten besteht aus einer blutig tingierten Flüssigkeit oder aus schwammigen braunrötlichen Massen. Die Farbe rührt von einer Mischung aus altem Blutpigment und frischem Blut her. Mikroskopisch sind in ihnen neben Blut jeden Alters bindegewebige Elemente und zahllose Gefäße mit reichlicher Neubildung von Sprossen anzutreffen. Typisch ist das Vorhandensein von Riesenzellen in wechselnder Zahl.

Von den Veränderungen an anderen Organen sind die Kalk-einlagerungen in den Nieren, gelegentlich auch in der Lunge, den Gefäßen, der Haut, der Leber, der Milz und auch der Magenschleimhaut zu erwähnen.

Fast regelmäßig wird bei der Ostitis fibrosa ein Nebenschilddrüsentumor gefunden. In der Mehrzahl der Beobachtungen, die histologisch das Bild von Hauptzellentumoren bieten, handelt es sich um Adenome, in einigen Fällen lediglich um diffuse Hyperplasien. ALBRIGHT, AUB und BAUER beschrieben Hyperplasien sämtlicher Epithelkörperchen mit allen Zeichen einer Überfunktion der Organe, aber ohne Skeletveränderungen. Histologisch wurde in diesen Fällen eine Hyperplasie ausschließlich der wasserhellen Zellen festgestellt.



Abb. 6. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Linker Oberschenkel. (Nach MANDEL.)

### Ätiologie und Pathogenese.

Die Auffassung der Ostitis fibrosa cystica generalisata als einer selbständigen, von anderen Systemerkrankungen unabhängigen endogen bedingten Allgemeinerkrankung hat heute fast unumschränkte Anerkennung gefunden. Umstritten ist

die Frage, ob die bei der Erkrankung bestehenden Epithelkörperchentumoren die primäre Ursache des Leidens sind, wie von JAFFÉ und BODANSKY, MANDL, GOLD, SNAPPER u. a. angenommen, aber auch von Autoren nicht mehr bestritten wird, die früher eine gänzlich andere Ansicht vertreten haben (LANG und seine Schule), oder ob ein Kausalzusammenhang zwischen Ostitis fibrosa Recklinghausen und Epithelkörperchentumor zu verneinen ist und die schweren Veränderungen am Skelettsystem und am endokrinen Apparat, von denen in erster Linie die Epithelkörperchen, in zweiter Reihe die Nebennieren und wohl auch die Hypophyse betroffen sind, als koordinierte einer dritten Instanz untergeordnete Erscheinungen aufgefaßt werden müssen (WEIL, L. MICHAELIS).



Abb. 7. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Rechter Oberschenkel. (Nach MANDL.)

Das Auftreten von Vergrößerungen der Nebenschilddrüsen bei Skeleterkrankungen, die mit Erweichungen der Knochen einhergehen, ist schon vor mehr als 30 Jahren festgestellt worden (ASKANAZY, ERDHEIM). Die an den Epithelkörperchen gefundenen Veränderungen waren, wenigstens insoweit sie z. B. die Osteomalacie und die Osteoporose betrafen, mit Recht als kompensatorische Hypertrophie gedeutet worden: Die bei den genannten Erkrankungen bestehende Calciumarmut sollte die Nebenschilddrüsen zur Hyperplasie und Hyperfunktion anregen. Experimentelle Erfahrungen wurden als Stütze für diese Anschauungen herangezogen. Kalkarm ernährte Hühner oder Ratten bekommen hypertrophische Neben-

schilddrüsen (MARINE, LUCE). Hunde, bei denen eine partielle Parathyreoid-ektomie vorgenommen wird, zeigen eine Vergrößerung der restlichen Nebenschilddrüsen (TRAUTMANN, PEPERE).

Bei der Ostitis fibrosa v. RECKLINGHAUSEN ist die Vergrößerung der Epithelkörperchen, ob sie nun als Geschwulst oder geschwulstartige Hyperplasie auftritt, als regelmäßiges Vorkommnis anzusehen (LANG und HASLHOFFER). Mag sie auch unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der bisher veröffentlichten Fälle des Leidens nur bei etwa 50% beschrieben worden sein, so ist sie, seitdem besonders auf sie geachtet wird, kaum vermißt worden. Wenn wir bedenken, daß gerade die betroffenen Drüsen eine ungewöhnliche Lokalisation besitzen können, sei es, daß sie intrathyreoidal, sei es, daß sie substernal oder sogar im Mediastinum liegen, so wird es verständlich, daß die Tumoren in einzelnen Fällen nicht gefunden worden sind. Ist weder eine Operation noch eine Obduktion ausgeführt worden, so wird das vergebliche Suchen nach dem Epithelkörperchentumor noch verständlicher. Interessant ist eine Statistik von LANG und HASLHOFFER, aus der hervorgeht, in welchem von Jahr zu Jahr zunehmenden Prozent-

satz der Geschwulstbefund positiv geworden ist, seitdem regelmäßig nach dem Tumor gesucht wird: 1838—1907 fanden sich unter 31 Fällen 2 sichere Tumoren, 1908—1926 wurde bei 91 Fällen 32mal ein Tumor festgestellt, 1930 unter 34 Fällen 16mal, 1931 unter 38 Fällen 27mal, 1932 bei 22 Fällen 15mal, 1933 unter 37 Fällen 30mal und 1934 unter 48 Fällen sogar 44mal.

Die bei den oben erwähnten Krankheiten und Tierexperimenten festgestellten Epithelkörperchenvergrößerungen können aber mit den Epithelkörperchentumoren bei der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit nicht gleichgesetzt werden. Denn bei der Osteomalacie, der Osteoporose und in den Tierexperimenten besteht ein normaler oder sogar verminderter Ca-Spiegel des Blutes, und dieser tiefe Ca-Spiegel scheint sogar die Voraussetzung für die Entstehung der Arbeitshypertrophie zu sein (LENART), während die Ostitis fibrosa cystica generalisata mit einem erhöhten Ca-Spiegel des Blutes einhergeht. Vor allem sprechen aber die Erfolge der Parathyreoidektomie bei der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit gegen die Auffassung der Epithelkörperchenvergrößerung als einer kompensatorischen Hypertrophie. Die Exstirpation der kompensatorisch hypertrophierten Nebenschilddrüsen müßte den Zustand der Kranken verschlimmern, während eine wesentliche Besserung oder sogar Heilung die Folge des operativen Eingriffes ist.

Die Auffassung der Epithelkörperchentumoren als der primären Veränderung im pathologischen Geschehen bei der RECKLINGHAUSENSCHEN Erkrankung und die damit verbundene Anschauung von der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit als der Äußerung eines Hyperparathyreoidismus, einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen, wird vor allem durch drei Umstände begründet: 1. durch die Ähnlichkeit der Symptome der Ostitis fibrosa cystica generalisata und des experimentell durch Injektion von Nebenschilddrüsenextrakt gesetzten Hyperparathyreoidismus, 2. durch die Ähnlichkeit des histologischen Bildes der Ostitis fibrosa und der Knochenveränderungen nach Injektion von Epithelkörperchenhormon und 3. durch den Erfolg der Epithelkörperchenexstirpation bei der Ostitis fibrosa v. RECKLINGHAUSEN.

Während längerer Zeit verabreichte Gaben von Nebenschilddrüsenhormon führen im Tierversuch unter den Erscheinungen von Nierenstörungen, Schläffigkeit, Apathie, Erbrechen und Bewußtlosigkeit den Tod des Versuchstieres herbei. LOEWENBURG und GINSBURG haben ähnliche Symptome bei einem Kinde beschrieben, welches versehentlich 5 Tage lang täglich statt 20 Einheiten 100 Einheiten des COLLIP-Hormons erhalten hat. JOHNSON und WILDER, HUEPER und EDWARDS-PAGE gaben ihren Versuchstieren große Mengen von Epithelkörperchenextrakt und beobachteten neben der Knochenentkalkung eine Reihe von Erscheinungen, die auch bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata auftreten, eine allgemeine Muskelschwäche, Salivation, Erbrechen und Kreislaufstörungen. Diese Symptome sind bereits von der experimentellen Calciumvergiftung her bekannt und daher bei der Ostitis fibrosa wahrscheinlich durch die gleichzeitig bestehende Erhöhung des Kalkspiegels im Blute bedingt.

JAFFÉ, BODANSKY und BLAIR gelang es, durch Injektionen von Epithelkörperchenextrakt beim Meerschweinchen und Hund Veränderungen im Knochen system hervorzurufen, die große Ähnlichkeit mit den bei der Ostitis fibrosa v. RECKLINGHAUSEN gefundenen besitzen: Gaben von 20—30 Einheiten des Hormons riefen, durch zwei oder drei Wochen injiziert, beim Meerschweinchen ausgedehnte Resorption und Bildung fibrösen Gewebes hervor. Eine einzige Dosis von 60 Einheiten führte zu einer ausgedehnten Resorption, Aufhören von Knochenbildung und Infraktion der Corticalis in 48 Stunden. Die Knochenveränderungen traten in allen langen Röhrenknochen und in den Rippen auf. Beim Hunde kam es durch langsame Steigerung der Hormonmengen von 2 Einheiten auf 20 Einheiten täglich während einer Dauer von 6 Monaten zu einer lacunären Resorption des Knochens, zu fibrösem Ersatz des Knochenmarks



und zur Bildung von Cysten und osteoidem Gewebe. Es entwickelten sich demnach Knochenveränderungen, die für die Ostitis fibrosa cystica generalisata charakteristisch sind. Ähnliche Beobachtungen machten JOHNSON-WILDER, BÜLBRING und HOFF-HOMANN.

Das wichtigste Argument für die Bedeutung der Epithelkörperchen bei der v. RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit ist aber der Einfluß der operativen Entfernung des Nebenschilddrüsentumors auf den Verlauf des Leidens. Nachdem MANDL im Jahre 1926 die erste Operation erfolgreich durchgeführt hatte, sind jetzt schon in mehr als 100 Fällen die gleichen günstigen Erfahrungen gemacht worden (GOLD, SNAPPER und BOEVÉ, SAUERBRUCH, ALBRIGHT und Mitarbeiter u. a.). Die Schmerzhaftigkeit der Knochen schwindet schlagartig. Bereits nach 24 Stunden ist eine wesentliche Besserung festzustellen. Der Calciumgehalt des Serums sinkt ab, so daß nach wenigen Tagen meistens sogar Werte erreicht werden, die erheblich unter der Norm liegen. Der Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphor steigt zur Norm an. Die Kalkausscheidung im Harn geht ebenfalls zurück, und die vorher negative Kalkbilanz wird positiv. Der porotische Knochen resorbiert wieder Kalk, das Skelet wird fester, und die Schattendichte der Knochen im Röntgenbild nimmt kurze Zeit nach der Operation wieder zu. Auch die Cysten werden sklerosiert. Die schwer leidenden Patienten, die sich kaum bewegen konnten und ans Bett gefesselt waren, werden wieder beweglich und leistungsfähig. Eine Reihe von Autoren berichten allerdings über das Versagen der Operation und über das Auftreten von Rezidiven. Durch keinen dieser Fälle ist jedoch ein Beweis gegen das Vorhandensein einer Epithelkörperchengeschwulst und deren Bedeutung für das Krankheitsbild erbracht (MANDL, LANG und HASLHOFER). Immer lassen sich Ursachen für den Mißerfolg des operativen Eingriffs angeben, sei es, daß es sich um eine falsche Diagnosenstellung in bezug auf die Skeleterkrankung handelte, sei es, daß der Operateur sich in Unkenntnis über die häufig abnorme Lage der Tumoren befand, besonders dann, wenn sich der Tumor gerade an einem fünften atypisch gelegenen Epithelkörperchen entwickelt hatte oder wenn gar mehrere Tumoren vorhanden waren, sei es schließlich, daß der Eingriff mit unzureichender Technik ausgeführt wurde.

Die angeführten Tatsachen sprechen für die Auffassung der Ostitis fibrosa cystica generalisata als Folge einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen, deren anatomische Grundlage in einer Geschwulstbildung der Epithelkörperchen zu finden ist.

Über die Rolle, welche die Epithelkörperchen in der Pathogenese der Ostitis fibrosa cystica generalisata spielen, macht man sich etwa die folgenden Vorstellungen: Die als Folge der Nebenschilddrüsenvergrößerung auftretende Mehrproduktion an Parathyreoidhormon führt zu einer Mobilisierung des Kalks aus den Geweben, besonders aus dem Hauptkalkdepot, den Knochen. Der Kalk wird aus seinen chemischen Bindungen im Knochen gelöst und in das Blut ausgeschwemmt. Es kommt zu einer Hypercalcämie und zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalk im Harn. Die Kalkeinlagerungen in den weichgewebigen Organen, den Nieren, der Lunge, der Leber, der Haut, den Blutgefäßen sind als metastatische Verkalkungen aufzufassen. Die Auflösung des Knochens führt röntgenologisch zu seiner erhöhten Strahlendurchlässigkeit, histologisch zu dem Bild der Osteoporose. Die Kalkbilanz, die in der Norm positiv ist, wird negativ (QUICK und HUNSBERGER, SNAPPER, GOLD, MANDL). Eine Reihe von weiteren Symptomen der Ostitis fibrosa Recklinghausen, wie die Muskelschwäche, der Speichelfluß, die Müdigkeit, ähneln den Erscheinungen der experimentellen Calciumvergiftung und sind Folgen der Hypercalcämie.

So sicher auch die Beeinflussung des Calciumstoffwechsels durch die Epithelkörperchen ist und so ansprechend auch die eben wiedergegebenen Vorstellungen

über den Zusammenhang zwischen der Nebenschilddrüsenvergrößerung und den Symptomen der Ostitis fibrosa v. Recklinghausen sein mögen, die wahren Verhältnisse sind wahrscheinlich wesentlich komplizierter. So werden die einfachen Erklärungen z. B. der Tatsache nicht gerecht, daß sehr weitgehende Entkalkungsvorgänge am Skelet, die röntgenologisch und histologisch als solche mit Sicherheit nachweisbar sind, keine Erhöhung des Calciumspiegels im Blute und keine Vermehrung der Calciumausscheidung in den Sekreten zeigen.

Die „braunen Tumoren“, die keine Blastome, sondern nach LUBARSCHE Granulationstumoren sind, entstehen auf dem Boden traumatischer Markblutungen bei gleichzeitiger mehr oder weniger ausgedehnter Zerstörung des Knochens, wobei die verletzte Stelle nicht in gewöhnlicher Weise zur Ausheilung gelangt (LANG). Eine sarkomatöse Entartung der braunen Tumoren kommt in 2—5% der Fälle vor (WINTER). Doch dürfen die Tumoren keineswegs als ein prä Sarkomatöser Zustand aufgefaßt werden. Knochencysten entwickeln sich durch Erweichung fibröser Markmassen, oder sie gehen aus braunen Tumoren unter dem Einfluß der hydrostatischen Druckverhältnisse und der Venenstauung im Knochenmark hervor (BENEKE, POMMER, KONJETZNY, LANG). Sie sind nach LANG als progressive Hämatombildungen im Anschluß an primäre Markblutungen aufzufassen.

Weder die braunen Tumoren noch die Cysten sind spezifisch für die Ostitis fibrosa v. Recklinghausen, sie kommen vielmehr auch bei Pseudarthrosen oder verzögerter Callusbildung vor (KONJETZNY). LOOSER fand posttraumatisch entstandene Knochencysten bei Rachitis, Osteomalacie und Osteoporose. Wie eine Reihe von anderen Erkrankungen, die sich am Skelet abspielen, schafft auch die Ostitis fibrosa cystica Vorbedingungen, die einer Entwicklung von Riesenzellentumoren und Knochencysten günstig sind (LANG).

Umstritten ist auch heute noch die Frage, ob die lokalisierte Ostitis fibrosa ebenso wie die generalisierte Form auf einem Hyperparathyreoidismus beruht. Die Anhänger der Auffassung, daß die Ostitis fibrosa localisata mit den Nebenschilddrüsen in einem pathogenetischen Zusammenhang steht, begründen ihre Anschauung mit dem Hinweis darauf, daß vereinzelte Übergänge von lokalisierten in polyostotische und generalisierte Formen beschrieben worden sind und daß das histologische Bild bei generalisierter und lokalisierter Ostitis fibrosa identisch ist. Endokrine Störungen leichten Grades, die zu einer nur zeitweisen Überproduktion von Nebenschilddrüsenhormon führen, werden für die Vorgänge bei der Ostitis fibrosa localisata verantwortlich gemacht (MANDL, MICHAELIS, SCHOLTZ). Andere Autoren halten es für verfehlt, das Auftreten einzelner Knochencysten als Spielart der Ostitis fibrosa cystica generalisata anzusehen (KONJETZNY, LANG, LOOSER). Denn KONJETZNY hat, wie bereits erwähnt, gezeigt, daß braune Tumoren und Knochencysten sich als Folge größerer Resorptionsvorgänge nach traumatischen oder mechanisch-funktionellen Einwirkungen auch bei anderen Knochenerkrankungen entwickeln können, und LOOSER hat darauf hingewiesen, daß sie auch bei Pseudarthrosen, bei Rachitis und Osteomalacie sowie auch posttraumatisch auftreten. Sehr wesentlich erscheint mir ferner die Tatsache, daß bisher bei der lokalisierten Ostitis fibrosa Epithelkörperchentumoren nicht gefunden worden sind und daß bei ihr der Calciumspiegel im Blute immer normal ist.

OPPEL bringt auch die ankylosierende Form der Polyarthrit in Zusammenhang mit einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen, da er bei dieser Erkrankung eine Erhöhung des Calciums im Serum feststellte und nach der Parathyreoid-ektomie eine günstige Beeinflussung der klinischen Erscheinungen beobachtete. Bestätigungen dieser Erfahrungen liegen noch nicht vor. Die Steigerungen des Calciumspiegels im Blute sind allerdings nur unbedeutend, denn in 40 von 44 Fällen wurde der Calciumgehalt mit 9—13 mg-% bestimmt.

CITRON fand bei der Parodontose eine Erhöhung des Serulkalks und schloß hieraus auf das Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus. Ich habe, wie übrigens auch LOOS und BARR, BULBER und DIXON bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata regelmäßig eine ausgedehnte Parodontose gesehen, sonst aber bei zahlreichen Untersuchungen von Parodontosen keine Erhöhung des Serulkalkes festgestellt, so daß ich schon aus diesem Grunde die Auffassung von dem Bestehen einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen bei der Parodontose für nicht genügend begründet halte.

### Vorkommen.

Die Ostitis fibrosa cystica generalisata ist eine ziemlich seltene Erkrankung. FRANGENHEIM konnte sich im Jahre 1926 in einem Referat auf dem Pathologenkongreß auf etwa 70 publizierte Fälle stützen, bis zum Jahre 1935 sind ungefähr 350 Fälle mitgeteilt worden. Allerdings ist diese Statistik insofern nicht einwandfrei, als sicherlich eine Reihe von Krankheitsfällen, die als Ostitis fibrosa v. Recklinghausen beschrieben worden sind, gar nicht zu dieser Krankheit gehören, andererseits aber auch Krankheiten, die in andere Skeleterkrankungen eingereiht worden sind, zur Ostitis fibrosa gerechnet werden müssen.

Die Ostitis fibrosa v. Recklinghausen kommt in allen Lebensaltern vor. Doch ist die Zeit bis zum 20. und zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr bevorzugt. FRANGENHEIM und CHRISTELLER unterscheiden deshalb eine juvenile von einer adulten Form der Erkrankung. Auch im kindlichen Alter wird das Leiden angetroffen (DUKEN, PRIESEL und WAGNER). LANDON operierte ein Kind von  $2\frac{1}{2}$  Jahren erfolgreich an einer Ostitis fibrosa generalisata.

Die Erkrankung ist beim weiblichen Geschlecht häufiger als beim männlichen. Gerade eine Reihe von auffallend schnell und bösartig verlaufenden Fällen wurde bei Frauen in geschlechtsreifem Alter beobachtet.

### Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Stellung der Diagnose Ostitis fibrosa cystica generalisata wird im allgemeinen dann nicht schwierig sein, wenn bei der Untersuchung an das Vorliegen dieser Erkrankung gedacht wird. Die Störungen im Mineralstoffwechsel, die sich am deutlichsten an der hochgradigen Hypercalcämie zeigen, sowie die charakteristischen röntgenologischen Veränderungen der Knochen — die geringe Schattendichte, die Verdünnung der Compacta, die Auflockerung von Corticalis und Spongiosa, die fehlende Beteiligung des Periosts, vor allem aber die Aufhellungen durch die Cysten und Riesenzellentumoren — lassen die v. RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit mit Sicherheit erkennen. Meistens führen erst die Spontanfrakturen den Kranken zum Arzt und geben Anlaß zur röntgenologischen Untersuchung und zur Auffindung der beweisenden Veränderungen des Skelets. Das Auftreten häufiger Spontanfrakturen muß fast als pathognomonisch für die Ostitis fibrosa angesehen werden.

Ein Frühsymptom der Erkrankung sind die ziehenden rheumatischen Schmerzen an den Extremitäten. Sie sind ähnlich wie bei der beginnenden Osteomalacie. Die Ähnlichkeit wird noch größer, wenn auch noch eine ausgedehnte Druckschmerzhaftigkeit der Knochen besteht. Im allgemeinen ist die Schmerzhaftigkeit des Skelets bei der Ostitis fibrosa jedoch nicht so bedeutend und nicht so gleichmäßig wie bei der Osteomalacie.

Am häufigsten dürfte die Abgrenzung der Ostitis fibrosa cystica gegenüber der Ostitis deformans Paget notwendig werden. Die v. RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit tritt überwiegend bei Frauen im 2.—5. Dezennium auf. Sie ist immer generalisiert, zieht sich über Jahre hin und ist von endokrinen Störungen und dadurch hervorgerufenen pathologischen Veränderungen des Mineral-, besonders



des Kalkstoffwechsels begleitet. Starke Knochenschmerzen und multiple Knochenbrüche sind häufig. Die Röhrenknochen zeigen eine hochgradige Atrophie und Porose ohne Hyperostose und im Röntgenbild rundliche und unregelmäßig begrenzte Aufhellungen meist in der Metaphyse, häufig peripher mit Auftreibungen (Cysten) und Unterbrechungen (braune Tumoren) der restlichen subperiostalen Randzone. Die Ostitis deformans Paget ist eine Erkrankung des 4.—6. Dezenniums. Sie entwickelt sich am sonst normalen Skelet, sehr häufig an einzelnen, oft aber auch an mehreren Knochen, stellt jedoch ein lokales Leiden der befallenen Knochen dar. Sie besteht jahrzehntelang, ist nie von endokrinen Störungen oder Stoffwechselveränderungen begleitet. Knochenschmerzen und Frakturen sind viel seltener als bei der v. RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit. Röntgenologisch sind an den befallenen Knochen sehr typische Verdickungen und Verbiegungen, niemals aber multiple Cysten oder Riesenzellentumoren nachweisbar. Wie schwierig aber die Differentialdiagnose zwischen der Ostitis fibrosa generalisata und der PAGETSCHEN Erkrankung sein kann, geht aus der Tatsache hervor, daß der erste von MANDL operierte Fall, dessen Krankengeschichte BAUER später publiziert hat, von KIENBÖCK nachträglich als Morbus Paget erkannt worden ist.

Manche Formen multipler Tumoren vermögen differentialdiagnostische Schwierigkeiten zu machen. Im allgemeinen dürfte das Röntgenbild mit seinen für die Ostitis fibrosa charakteristischen Aufhellungen die Entscheidung bringen. Dicht beieinander liegende Myelome können am Schädel das Bild der flockigen Auflockerung bei der Ostitis fibrosa weitgehend nachahmen. Der Nachweis des BENGE-JONESSCHEN Eiweißkörpers ist beweisend für das Myelom, da er bei der Ostitis fibrosa nicht vorkommt. Hingegen sind die Änderungen des Kalkstoffwechsels bei der Abgrenzung der v. RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit gegenüber den multiplen Myelomen nicht zu verwerten, da die Myelome die gleichen Störungen des Kalkstoffwechsels zeigen können wie die Ostitis fibrosa cystica generalisata (JORES). Oft wird es nur möglich sein, die Entscheidung nach eingehender Beobachtung unter Wertung aller klinischen Erscheinungen zu treffen (SNAPPER).

Bei der röntgenologischen Differentialdiagnose wird gelegentlich die Osteomalacie, die Rachitis und die Hungerosteopathie in Erwägung zu ziehen sein. Gemeinsam ist den Erkrankungen die generelle Kalkarmut. Verbiegungen der Knochen sind typisch für Rachitis und Osteomalacie, bei der Hungerosteopathie müssen sie nicht vorkommen, hingegen sprechen sie gegen die Ostitis fibrosa. Die unregelmäßig begrenzten Aufhellungen in der Metaphyse sind charakteristisch für die Ostitis fibrosa. Die Spätrachitis und Osteomalacie zeigt schmale, meist parallel begrenzte, bandförmige Aufhellungszonen, die den Knochen quer durchsetzen und die Struktur und Kontur wie ausradiert erscheinen lassen (LOOSER).

In sehr weit fortgeschrittenen Fällen von Ostitis fibrosa lassen sich die Cysten nicht mehr nachweisen. Röntgenologisch entsteht das Bild einer Osteomalacie mit hochgradiger Schattenarmut (SNAPPER). Die nachweisbaren Störungen des Kalkstoffwechsels entscheiden für die Ostitis fibrosa, da bei der echten Osteomalacie der Kalkgehalt des Blutes nicht erhöht ist (HUNTER).

### Verlauf und Prognose.

Die Ostitis fibrosa cystica generalisata ist ein chronisches Leiden, das sich im allgemeinen über viele Jahre hinzieht und im Laufe dieser Zeit allmählich fortschreitet. Eine Krankheitsdauer von 10—20 Jahren ist keine Seltenheit. Es gibt jedoch auch Fälle, die im Verlaufe von 1—2 Jahren schnell und unaufhaltsam zum Tode führen. Besonders werden Frauen im geschlechtsreifen Alter zwischen 20 und 40 Jahren von dieser außerordentlich progressiven Form der Erkrankung betroffen.

In seltenen, leichteren Fällen kann die Erkrankung spontan ausheilen. Im Verlaufe von Monaten oder selbst von Jahren verschwinden die Cysten und braunen Tumoren vollständig und sind auch röntgenologisch nicht mehr nachzuweisen. An ihre Stelle tritt ein verdichteter Knochenschatten. Die Ausheilung kann so vollkommen sein, daß auch Deformierungen des Skelets nicht zurückbleiben.

Von diesen sehr gutartigen Formen der Erkrankung bis zur völligen Unbeeinflussbarkeit sogar durch den operativen Eingriff kann Art und Stärke der Progression sowohl der Allgemeinerscheinungen wie auch einzelner Symptome in allen möglichen Variationen wechseln. Je länger das Leiden besteht, um so weniger muß mit einer Progredienz gerechnet werden. Aber auch langsam verlaufende Fälle zeigen gelegentlich ein plötzliches rasches Fortschreiten. In den Endstadien der Ostitis fibrosa cystica kann die allgemeine Resorption von Knochensubstanz und die Verdünnung der Compacta so weitgehend sein, daß sich pseudoosteomalacische Zustände entwickeln. Manche Fälle von schwerster v. RECKLINGHAUSENSCHER Erkrankung sind früher offenbar auch nicht selten mit der Osteomalacie verwechselt worden. Andererseits wurden aber auch weitgehende Remissionen bei schwersten Formen des Leidens beobachtet, ohne daß eine Kausaltherapie eingegriffen hätte. Bei einer Bewertung der Behandlungserfolge dürfen diese Tatsachen nicht unberücksichtigt bleiben. In schweren Fällen muß mit einem letalen Ausgang der Erkrankung gerechnet werden, der unter den Erscheinungen des stärksten Marasmus eintritt. WANKE beschreibt einen Verlauf in Schüben: Bei manchen Kranken, bei denen das Leiden im Rückgang begriffen zu sein scheint, setzt plötzlich eine neue Progression über das bisher erreichte Maß hinaus ein. Einem erneuten Stillstand oder sogar einem partiellen Heilungsprozeß der Erkrankung kann dann wiederum ein plötzliches Fortschreiten folgen.

Die maligne Entartung brauner Tumoren oder die Entwicklung von Sarkomen auf dem Boden einer Ostitis fibrosa cystica ist nicht häufig, kommt aber immerhin in 2—5% der Fälle vor. Dieses Ereignis bedeutet natürlich eine absolute Verschlechterung der Prognose.

In welchem Maße die Erkenntnis des Zusammenhanges zwischen Ostitis fibrosa und den Epithelkörperchentumoren die Prognose der Erkrankung gebessert hat, wird in dem folgenden Abschnitt besprochen.

### Therapie.

Durch die Entdeckung von MANDL, daß die Entfernung des Epithelkörperchentumors bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata eine wesentliche Besserung oder sogar eine völlige Heilung der Erkrankung herbeiführt, ist die Aufsuchung der Nebenschilddrüsengeschwulst und ihre eventuelle Exstirpation bei der Behandlung der v. RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit die Methode der Wahl geworden. Die Anregung zu diesem Vorgehen ging von SCHLAGENHAUFER aus, der bereits im Jahre 1915 bei der Demonstration zweier Fälle von Ostitis fibrosa mit Epithelkörperchentumoren die Exstirpation der hyperplastischen Drüsen empfohlen hatte. Dieser Vorschlag wurde in Erkenntnis der Machtlosigkeit, welcher die Therapie der Erkrankung gegenüberstand, von MARESCH und später von WESTHUES befürwortet. Aber erst 10 Jahre später entschloß sich MANDL, nachdem der Versuch, die Ostitis fibrosa durch Implantation eines Epithelkörperchen zu behandeln, fehlgeschlagen war, dazu, in dem gleichen Falle nach einem Epithelkörperchentumor zu suchen, und als er tatsächlich gefunden war, ihn auch zu entfernen. Seitdem sind mit diesem Vorgehen eine große Reihe sicherer Erfolge erzielt worden (MANDL, GOLD, EGGERS, SNAPPER-BOEVÉ, COMPIÈRE, WICHMANN, SULTAN-ROSENBACH, WANKE, SAUERBRUCH, CHURCHILL und COPE u. v. a.). MANDL berichtet im Jahre 1933 über 55 geglückte Operationen, heute dürfte die Zahl der erfolgreich Operierten 100 bereits übersteigen.

Im Anschluß an die Operation stellt sich meistens eine eklatante Besserung des Befindens der Kranken ein. Die Schmerzhaftigkeit der Knochen verschwindet, und die Knochen setzen wieder Kalk an. Nach einigen Monaten zeigt das Skelet bereits einen fast normalen Kalkgehalt, und die Cysten werden stark sklerosiert (SNAPPER-BOEVÉ). Im Laufe eines Jahres werden die schwerkranken, ans Bett gefesselten Patienten wieder bewegungsfähig und oft bis zu einem gewissen Grade leistungsfähig. Die gestörte Kalkbilanz wird nach der Entfernung des Nebenschilddrüsentumors normal. Der Calciumgehalt des Serums nimmt schnell ab, der Phosphorgehalt steigt zur Norm an, die Kalkausscheidung im Harn geht zurück. So betrug bei einem Patienten von QUICK-HUNSBERGER die Calciumaufnahme während 5 Tagen vor der Operation der Epithelkörperchengeschwulst 3,4 g, die Ausscheidung in diesen Tagen 1,56 g im Urin und 1,836 g im Stuhl. An 5 Tagen nach der Operation war die Calciumaufnahme 10,73 g, die Calciumausscheidung betrug 0,113 g im Harn und 5,69 g in den Faeces. Während die Kalkbilanz vor der Operation = 0 war, wurde sie nach der Operation mit 4,93 positiv. In einem Falle von SNAPPER wurden bei einer Probediät mehr als 400 mg Ca ausgeschieden, während die normale Calciumausscheidung 100—200 mg beträgt. Nach dem Eingriff sank die Ausscheidung auf 10—40 mg täglich. Daß der Erfolg des Eingriffes auch von Dauer ist, wird bereits von verschiedenen Autoren berichtet (MANDL, GOLD, SNAPPER).

Aber auch Mißerfolge bei der Operation sind nicht ausgeblieben, sei es, daß die Vergrößerung der Epithelkörperchen überhaupt nicht gefunden werden konnte, sei es, daß die daraufhin ausgeführte Exstirpation eines oder zweier nicht vergrößerter Epithelkörperchen ganz ohne Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung blieb, sei es schließlich, daß auch nach der Entfernung eines Nebenschilddrüsentumors eine Änderung des Krankheitszustandes nicht eintrat. Trotz Verschwindens der überhöhten Calciumausscheidung und Absinkens des Calciumspiegels im Blute kann die Besserung des Allgemeinbefindens und die Normalisierung des Röntgenbildes ausbleiben. Als Beweis gegen das Vorhandensein eines Nebenschilddrüsentumors überhaupt und gegen seine Bedeutung für das Krankheitsbild sind die erwähnten Mißerfolge nicht anzusehen. Die ungenügende Berücksichtigung der abnormen Lage der Epithelkörperchentumoren, besonders auch die Tatsache, daß sie sich nicht selten an einem 5. atypisch gelegenen Epithelkörperchen entwickeln, die Möglichkeit des Vorhandenseins mehrerer Tumoren, während bei der Operation nur eine einzelne Geschwulst entfernt wurde oder schließlich eine unzureichende Technik können zur Erklärung der operativen Fehlschläge herangezogen werden (LANG und HASLHOFER). Bei einem Patienten von HELLSTRÖM trat nach Exstirpation eines Epithelkörperchentumors eine Besserung des Zustandes nicht ein. Erst nach einem erneuten Eingriff und der Entfernung eines zweiten Nebenschilddrüsenadenoms konnte ein Erfolg der Operation festgestellt werden. Unter 55 Fällen, die MANDL aus der Weltliteratur zusammengestellt hat, waren die Epithelkörperchen 43mal normal gelagert, in fast 25% der Fälle fand sich eine ungewöhnliche Lokalisation. Unter pathologischen Verhältnissen können die Epithelkörperchen in der Nähe der Carotis communis, in der Nähe des Nervus phrenicus, in der Nähe des Thymus, im Fettgewebe des Halses oder innerhalb der Schilddrüse liegen. Besonders die Verlagerung in die Schilddrüse hinein ist nicht selten. Am weitaus häufigsten findet sich bei der Operation die Geschwulst an der Stelle des linken unteren Epithelkörperchens. Merkwürdigerweise ergaben die autoptischen Befunde das Vorherrschen der rechten unteren Seite. Jedenfalls sind die unteren Epithelkörperchen viel häufiger betroffen als die oberen. Diese Variation der anatomischen Lage macht es verständlich, daß die Auffindung einer Nebenschilddrüsen- geschwulst nicht in jedem Falle glückt. Noch schwieriger liegen die Verhältnisse, wenn sich die Epithelkörperchenvergrößerung nicht auf eine Drüse



beschränkt, sondern wenn mehrere Tumoren vorhanden sind (HELLSTRÖM), von denen der eine leicht gefaßt werden kann, während ein anderer sich vielleicht an einem atypisch gelegenen Epithelkörperchen entwickelt und dort kaum auffindbar ist.

DUBOIS hat in einem Falle von Ostitis fibrosa, in dem er bei der Operation kein Adenom der Epithelkörperchen fand, zwei normal aussehende Nebenschilddrüsen exstirpiert, da er mit einer funktionellen Mehrleistung der Epithelkörperchen rechnete, und eine Heilung der Erkrankung erzielt. MANDL und WENDEL sind unter den gleichen Bedingungen in ähnlicher Weise vorgegangen, haben aber keinen Erfolg erzielt. Eine Nachahmung des Verfahrens von DUBOIS wird vorerst nicht zu empfehlen sein.

Auf Grund seiner großen Erfahrung stellt MANDL die Indikation zur Exstirpation der Epithelkörperchengeschwulst nur dann, wenn die Serulkalkwerte gesteigert sind und die Kalkausscheidung im Harn vermehrt ist, da lediglich unter diesen Voraussetzungen eine Aussicht auf eine erfolgreiche Operation besteht.

Die ernsteste Gefahr des chirurgischen Eingriffes ist die postoperative Tetanie. Innerhalb kurzer Frist können die stark überhöhten Serulkalkwerte auf Werte um 6 mg-% absinken. In diesem Abfallen des Serulkalkes ist auch die Ursache für das Auftreten der tetanischen Erscheinungen zu suchen. Es wäre denkbar, daß die nach der Operation zurückgebliebenen Epithelkörperchen gegenüber dem hyperplastischen Epithelkörperchen relativ insuffizient geworden und zunächst nicht instande sind, den Calciumstoffwechsel ausreichend zu regulieren (SCHOLTZ). SNAPPER glaubt, daß das entkalkte Skelet nach der Operation den Kalk des Blutes so begierig aufnimmt, daß der Calciumspiegel auf ein abnorm niedriges Niveau herabgedrückt wird. Als Begründung für diese Auffassung führt SNAPPER die Beobachtung von BARR an, der trotz Injektion von 100 Einheiten Parathormone und peroraler Calciumzufuhr eine ständige Verschlechterung der Tetanie einer von ihm operierten Patientin feststellen mußte und erst nach intravenöser Injektion von Calcium eine Besserung eintreten sah.

Um die Gefahr des Auftretens einer Tetanie im Anschluß an die Operation zu beseitigen, soll daher sofort nach dem Eingriff Calcium intravenös gegeben werden. Die prophylaktische Injektion von Parathormone, die MANDL empfiehlt, ist nicht unbedingt erforderlich. Wenn sich trotzdem Tetaniesymptome einstellen, sind sie durch wirksame Nebenschilddrüsenpräparate mit Sicherheit zu bekämpfen.

Die Entwicklung einer Tetanie nach der Exstirpation des Epithelkörperchentumors ist kein seltenes Ereignis. In der oben erwähnten Zusammenstellung von MANDL, die 55 Beobachtungen umfaßt, trat sie 9mal auf. In 5 Fällen ging sie in Heilung aus, viermal endete sie mit dem Tode. In 2 von den 4 letal verlaufenen Fällen war, wie aus den Operationsprotokollen hervorgeht, zweifellos zu viel Epithelkörperchensubstanz entfernt worden. Mehrere Patienten zeigten schwere Tetaniepsychosen. Von einigen Autoren ist das Auftreten einer postoperativen Oligurie beobachtet worden (GOLD, SNAPPER, ROSENBACH-DISQUÉ). Da bei einer Reihe von Erkrankten auch eine Nierenschädigung besteht, kann es gleichzeitig zu einem Anstieg des Reststickstoffes kommen. Nach den Untersuchungen von MACCANN wirkt das Nebenschilddrüsenhormon ebenso wie das Schilddrüseninkret diuretisch. Fällt nach der Operation die Hauptquelle des Nebenschilddrüsenhormons aus, so werden die Störungen im Wasserhaushalt, die für einige Tage andauern, verständlich (SNAPPER). Zu bedrohlichen Erscheinungen scheinen sie jedoch nicht zu führen. MANDL berechnet die Operationsmortalität bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata mit 7,3%.

Zur Technik des Eingriffes macht MANDL folgende Bemerkungen: Die Operation soll erst nach Sicherstellung der Diagnose und Feststellung eines erhöhten

Calciumspiegels im Blute sowie einer vermehrten Calciumausscheidung ausgeführt werden. In Lokalanästhesie wird die Schilddrüse freigelegt. Ein besonderes Augenmerk ist auf die Untersuchung der unteren beiden Nebenschilddrüsen zu legen, da an dieser Stelle die Tumoren am häufigsten vorkommen. Um an sie zu gelangen, werden die Lappen der Thyreoidea mit feinen Fäden angeseilt und teils scharf, teils stumpf aus ihrem Bette herauspräpariert. Werden die unteren Epithelkörperchen nicht vergrößert gefunden, so muß das Schilddrüsengewebe selbst nach abgekapselten, intrathyreoidal gelegenen Tumoren abgetastet werden. Ist auch diese Untersuchung ergebnislos, so wird die Schilddrüse vollständig aufgeklappt und nach hyperplastischen Epithelkörperchen im Bereiche der Halscarotis und substernal im Jugulum geforscht. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird auch ein Tumor festzustellen sein. Wenn er gefunden ist, so überzeugt man sich von dem Verhalten der anderen Epithelkörperchen. Gelegentlich sind mehrere Epithelkörperchen geschwulstmäßig verändert. Der Tumor soll in jedem Falle exstirpiert werden, weil eine andere Therapie nicht möglich ist. Wurden neben der veränderten Nebenschilddrüse normale Epithelkörperchen festgestellt, so ist die Gefahr der postoperativen Tetanie gering. Nach der Exstirpation der Geschwulst wird die Wunde geschlossen. Im Anschluß an die Operation soll zur Tetanieprophylaxe etwa 3 Wochen lang Nebenschilddrüsenextrakt und Calcium injiziert werden. Die Nachbehandlung ist besonders dringend, wenn nicht mit Sicherheit normales Epithelkörperchengewebe zurückgelassen wurde. Das Einsetzen tetanischer Symptome erfordert natürlich in verstärktem Maße eine Parathormone- und Calciumtherapie.

LÉRICHE hat auf Grund eigener tierexperimenteller Untersuchungen an Hunden ein anderes Operationsverfahren als die bisher geübte Exstirpation des Nebenschilddrüsenadenoms vorgeschlagen. Er und JUNG fanden nämlich nach Unterbindung der Gefäßstämme der Arteria thyreoidea superior und inferior in den Epithelkörperchen bemerkenswerte histologische Veränderungen. Bei allen Versuchstieren traten partielle oder totale Nekrosen der Nebenschilddrüsen auf und zwar bereits zu einer Zeit, in welcher die umgebende Schilddrüse noch fast normal war. Neben den mehr oder weniger stark ausgeprägten degenerativen Schädigungen blieben aber fast in jeder Drüse noch Zonen erhalten, die ganz oder teilweise aus gesundem Gewebe bestanden. Die Methode der Arterienunterbindung kann nach Ansicht von LÉRICHE und JUNG bei Fällen von Hypercalcämie Verwendung finden, um die Tätigkeit der Epithelkörperchen herabzusetzen. Dieses Operationsverfahren ist bei Ostitis fibrosa cystica generalisata einmal und zwar mit einem befriedigenden Erfolge ausgeführt worden (LÉRICHE und JUNG). Allerdings wird auch durch diese Methode die Gefahr der postoperativen Tetanie nicht vermieden. Denn 2 von den 6 Versuchstieren gingen kurze Zeit nach dem operativen Eingriff zugrunde.

Bei der speziellen Behandlung der Cysten und braunen Tumoren ist Zurückhaltung geboten, da sie nach der Epithelkörperchenexstirpation verschwinden können (SNAPPER). Gelegentlich wird ein chirurgischer Eingriff nötig sein. Die Frage, ob eine bloße Eröffnung und Auskratzung der erkrankten Körperpartien oder eine weit im Gesunden zu vollziehende Kontinuitätsresektion auszuführen ist, soll hier nicht erörtert werden. Bei sarkomatöser Entartung der braunen Tumoren muß, wenn es der Allgemeinzustand erlaubt und Zeichen der Metastasierung fehlen, die Radikaloperation vorgenommen werden. Ist sie nicht möglich, so werden durch eine Röntgen- oder Radiumbestrahlung oder auch eine Kombination beider oft noch erstaunliche Erfolge erzielt.

Die Frakturen heilen im allgemeinen leicht, bedürfen daher keiner besonderen operativen Behandlung. Bei difform geheilten alten Frakturen kann eine operative Korrektur vorgenommen werden (MICHAELIS).

Gegenüber der operativen Behandlung der Ostitis cystica fibrosa generalisata treten alle anderen Behandlungsmethoden in den Hintergrund. WEIL hat als erster die Röntgenbestrahlung empfohlen. SCHNEYER, FREUND, BIEDL, CUTLER, HELLSTRÖM und OWEN haben mit ihr günstige Erfahrungen gemacht. In einem Fall von CUTLER sank der Calciumspiegel des Blutes nach der Bestrahlung von 29,4 mg-% auf 10—15 mg-%. Aber weder die Bestrahlung der Epithelkörperchen noch die des Skelets haben einheitliche Erfolge gezeitigt. BORAK hat sogar beobachtet, daß während der Bestrahlung neue Knochenherde aufgetreten sind. SNAPPER und MERRIT schlagen eine Bestrahlung der Halsgegend vor der Operation vor. BORAK bestrahlt die Knochenherde nach erfolgter Operation, da die Rückbildung der pathologischen Skeletveränderung bei der Kombination mit Röntgenstrahlen rascher fortschreitet. MANDL hat sich diesem Vorgehen angeschlossen.

Die bisher durchgeführte medikamentöse Therapie ist wertlos. Calciumzufuhr kann eher schaden als nützen, denn der Calciumgehalt der Gewebe ist erhöht, und es besteht primär gar kein Kalkmangel, sondern eine verminderte Fähigkeit, Kalk zu retinieren. Phosphor und Phosphorlebertran ist viel verabreicht worden. Erfolge wurden jedoch nicht gesehen. Auch Darreichung des Vitamins D scheint im allgemeinen keinen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung zu haben. Allerdings führte in einem Falle von SNAPPER erst das Vigantol nach der Operation zu einer Verknöcherung der Cysten und zur klinischen Heilung.

Von Hormonpräparaten haben bisher das Inkret der Nebenschilddrüsen und der Schilddrüse Verwendung gefunden. Nach unseren heutigen Kenntnissen vermag das Parathormon bei der Behandlung der Ostitis fibrosa nur Schaden anzurichten. Auch von Schilddrüsenpräparaten konnte eine Beeinflussung der Knochenveränderungen nicht festgestellt werden.

Die einzige Behandlung der v. RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit, die Aussicht auf Erfolg bietet, ist die operative Freilegung der Epithelkörperchen, der Nachweis eines Epithelkörperchentumors und seine Exstirpation. Als Nachbehandlung kommt die lokale Röntgenbestrahlung der Knochenherde nach BORAK in Frage.

### Literatur.

- ALBRIGHT, AUB, BAUER and ROPES: Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effect of the parathyroidhormone. *J. clin. Invest.* **7**, 139 (1929). — ALBRIGHT, FULLER, AUB and BAUER: Hyperparathyroidism; a common and polymorphic condition as illustrated by 17 proved cases from one clinic. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 1276 (1934). — ASK-UPMARK, E.: A study on the parathyroid enlargement by osteitis fibrosa generalisata. *Acta med. scand. (Stockh.)* **74**, 284 (1930). — Beitrag zur Differentialdiagnose des multiplen Myeloms und der Ostitis fibrosa generalisata. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 288. — ASKANAZY, M.: Über Ostitis deformans ohne osteoides Gewebe. *Arb. path.-anat. Inst. Tübingen* **1904**. — Beiträge zur Knochenpathologie (Kapitel 2: Über Kalkmetastase und progressive Knochenatrophie), S. 208. — ASSMANN, H.: Die klinische Röntgendiagnostik innerer Krankheiten, 5. Aufl., Bd. 2. S. 1112. Leipzig: F. C. W. Vogel 1934. — *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 307.
- BARR, O. P. and BULGER: The clinical syndrome of hyperparathyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 449 (1930). — BARR, BULGER and DIXON: *J. amer. med. Assoc.* **92** (1929). — BARRENSCHEEN u. GOLD: *Wien. klin. Wschr.* **1928 I**, 43. — BAUER, JUL.: Über Hyperparathyroidismus und verwandte Zustände. *Brunsch Beitr.* **159**, 583 (1934). — BAUER, W., F. ALBRIGHT, I. C. AUB: The calcium metabolism. *J. clin. Invest.* **7**, 75 (1929). — *J. of exper. Med.* **49**, 145 (1929). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **56**, 595. — BENEKE: Zit. nach KONJETZNY: Die sogenannte lokalisierte Ostitis fibrosa. — BERGSTRAND, H.: Ostitis fibrosa generalisata v. Recklinghausen mit pluriglandulärer Affektion der innersekretorischen Drüsen und röntgenologisch nachweisbarem Parathyreoideatumor. *Acta med. scand. (Stockh.)* **76**, 628 (1931). — BLENCKE: *Zbl. Chir.* **1930**, 1160. — BIEDL, A.: Ein Versuch, durch Röntgenbestrahlung der Epithelkörperchen den Kalkstoffwechsel zu beeinflussen. *Med. Klin.* **1932 I**, 251. — BORAK, J.: Röntgentherapie bei Knochentumoren. *Ikurse ärztl. Fortbildg* **19**, 24 (1928). — Knochentumoren. *Strahlenther.* **33**, 435 (1929). — BULBRING, E.: Über die Beziehungen zwischen Epithelkörperchen, Calciumstoffwechsel und Knochenwachstum. *Arch. f. exper. Path.* **162**, 209 (1931). — BULGER, H. A. and F. GANSMANN: Mg-metabolism in hyperparathyroidism. *J. clin. Invest.* **12**, 1135 (1933).



CASTEX, M.: Prensa méd. argent. **14**, 385 (1927). Zit. nach Z. org. Chir. **41**, 470 (1928). — CHRISTELLER: Die Formen der Ostitis fibrosa und verwandter Knochenerkrankungen. Erg. Path. **20 II**, (1922). — Osteodystrophia fibrosa. Ref. Verh. dtsh. path. Ges. Freiburg **1926**. — CHURCHILL, E. and O. COPE: Parathyroid tumors associated with hyperparathyroidism. 11 cases treated by operation. Surg. etc. **58**, 255 (1934). — CITRON, J.: Die Paradenosen als Symptom von endokrinen und Stoffwechselstörungen. Z. klin. Med. **108**, 331 (1928). — COMPÈRE, E. L.: Bone changes in hyperparathyroidism. Surg. etc. **50**, 78 (1930). — CUTLER, M. and OWEN: Irradiation of the parathyroids in generalized osteitis fibrosa cyst. J. amer. med. Assoc. **103**, 87 (1934).

DISQUÉ: Arch. Verdskrkh. **48**, 415 (1900). — DUBOIS: Zit. nach HOFF: Störungen im Kalkstoffwechsel und ihre Behandlung. — DUKEN: Mschr. Kinderheilk. **46**, 114 (1928).

EDWARDS-PAGE: Amer. J. Physiol. **78** (1926). — EGGERS: Zbl. Chir. **1928**, 830. — ENGEL, G.: Über einen Fall von cystoider Entartung des gesamten Skelets. Inaug.-Diss. Gießen 1864. — ERDHEIM, J.: Tetania parathyreopriva. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 632 (1906). — Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalacie. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **116** (1907).

FRANGENHEIM, P.: Ostitis deformans und Ostitis fibrosa v. Recklinghausen. Erg. Chir. **14**, 1 (1921). — Klinik der Osteodystrophia fibrosa. Ref. Verh. dtsh. path. Ges. Freiburg **1926**, 567.

GOLD, E.: Über die Bedeutung der Epithelkörperchenvergrößerung bei der Ostitis fibrosa generalisata v. Recklinghausen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41** (1928). — Die Funktion der Epithelkörperchen im Lichte der pathologischen Physiologie des Organs. Klin. Wschr. **1929 II**, 2247. — GOLDHAMMER, BORAK u. DOLL: Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1414.

HALSTED, W. S.: Amer. J. med. Sci. **134**, 1 (1907). — HELLSTRÖM, J.: Hyperparathyroidism and ostitis fibrosa generalisata. Acta chir. scand. (Stockh.) **69**, 237 (1922). — HOFF, F.: Störungen im Kalkstoffwechsel und ihre Behandlung. Med. Klin. **1931 I**, Beih. — HOFF u. HOMANN: Zur Frage des Einflusses von Vitamin D und Epithelkörperchenhormon auf den Kalkhaushalt. Z. exper. Med. **74**, 258 (1930). — HOFFHEINZ: Über Vergrößerungen der Epithelkörperchen bei Ostitis fibrosa und verwandten Krankheitsbildern. Virchows Arch. **256**, 705 (1925). — HUEPER, W.: Metastatic calcification in the organs of the dog after injection of parathyroid extract. Arch. of Path. **3**, 14 (1927). — HUNTER, D.: Hyperparathyroidism. Proc. roy. Soc. Med. **23**, 227 (1929). — Hyperparathyroidism: Generalized osteitis fibrosis with multiple osteoclastomata. Proc. roy. Soc. Med. **24 I**, 486 (1930/31).

JAFFE, H. L. and A. BODANSKY: Experimental fibrous osteodystrophy (ostitis fibrosa) in hyperparathyroid dogs. J. of exper. Med. **52**, 669 (1930). — JAFFÉ, H. L., A. BODANSKY u. I. E. BLAIR: Erzeugung von Ostitis fibrosa (Osteodystrophia fibrosa) durch Epithelkörperchenextrakt. Klin. Wschr. **1930 II**, 1717. — JOHNSON, I. L.: Amer. J. med. Sci. **183**, 761, 769, 776 (1932). — JOHNSON, I. L. and WILDER: Experimental chronic hyperparathyroidism. Amer. J. med. Sci. **182**, 800 (1931). — JONES, A.: Beitrag zur Differentialdiagnose des multiplen Myeloms und der Ostitis fibrosa generalisata mit besonderer Berücksichtigung des Kalkstoffwechsels. Klin. Wschr. **1931 II**, 2352. — JUNG, A.: Chirurgie des Parathyroides, Association française de Chirurgie. **42**. Congr. franç. Chir. Rapport. Paris 1933.

KIENBÖCK, R.: Über die sog. „Ostitis fibrosa“ (Osteodystrophia fibrosa). Fortschr. Röntgenstr. **41**, 34 (1930). — Über die PAGETSche Knochenkrankheit und Epithelkörperchentumoren. Bruns' Beitr. **159**, 597 (1934). — KIENBÖCK, R. u. F. MARKOVITS: Ein Fall von Ostitis fibrosa cystica generalisata. Fortschr. Röntgenstr. **41**, 904 (1930). — KONJETZY, G. E.: Die sogenannte lokalisierte Ostitis fibrosa. Arch. klin. Chir. **121** (1922). — Knochen Sarkome und ihre Begrenzung. Arch. klin. Chir. **176**, 335 (1933). — Ostitis deformans Paget. Verh. dtsh. Ges. Chir. Berlin **1931**.

LANG, F. I. u. HÄUPL: Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Ostititis fibrosa. Virchows Arch. **262**, 383 (1926). — LANG, F. I. u. L. HASLHOFER: Über die bisher als Ostitis fibrosa bezeichneten Knochenerkrankungen. Klin. Wschr. **1936 I**, 737. — LAUDON, J. F.: Parathyroidectomy in generalized ostitis fibrosa cystica. Report of a case in a child to 21½ years of age. J. of Pediatr. **1**, 544 (1932). — LENART, G.: Die Nebenschilddrüsenfunktion. Erg. inn. Med. **46**, 350 (1934). — LÉRICHE, R. et A. JUNG: Effets histologiques de la ligature des artères thyroïdiennes sur les glandes parathyroïdes chez le chien. Presse méd. **1933**, No 14. — LOEWENBROCK, H. and Th. M. GINSBURG: Acute hypercalcemia: Report of a case. J. amer. med. Assoc. **99**, 1166 (1932). — LOOS: Österr. Z. Stomat. **12** (1920). — LOOSER, E.: Cysten und braune Tumoren in Knochen. Dtsch. Z. Chir. **189**, 113 (1924). — Endokrine Osteoporose mit multiplen Cysten und Riesenzellentumoren (v. RECKLINGHAUSENSche Knochenkrankheit). Lehrbuch der Röntgendiagnostik von SCHNIZ-BAENSCH-FRIEDL, Bd. 1, S. 349. — LOTSCH, F.: Über generalisierte Ostitis fibrosa mit Tumoren und Cysten (v. RECKLINGHAUSENSche Krankheit), zugleich ein experimenteller Beitrag zur Ätiologie der Knochen-cysten. Arch. f. Chir. **107** (1915). — LUBARSCH, O.: Arch. klin. Chir. **83**, 953 (1907). — LUCE, E. M.: J. of Path. **26**, 200 (1923).

MANDL, F.: Therapeutischer Versuch bei einem Fall von Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. Zbl. Chir. **53**, 260 (1926). — Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa. (Unter besonderer Berücksichtigung der Therapie der letzteren.) Arch. klin. Chir. **143**, 1, 245 (1926). — Der derzeitige Stand der Therapie bei der RECKLINGHAUSENSCHEN Knochenkrankheit. Wien. med. Wschr. **1931 I**, 601. — Zur Technik der Parathyroidektomie auf Grund neuer Beobachtungen. Dtsch. Z. Chir. **240**, 361 (1935). — MARESCH: Sitzgsber. Wien. med. Ges., 3. Dez. **1915**. — Beitrag zur Kenntnis der Hyperplasien und Tumoren der Epithelkörperchen. Frankf. Z. Path. **19**, 159 (1916). — MARINE: Parathyroid hypertrophy and hyperplasia in fowls. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **11**, 117 (1913). — MANDL u. R. UEBELHÖR: Kalkablagerungen in den Harnwegen bei Ostitis fibrosa Recklinghausen. Klin. Wschr. **1933 I**, 446. — MARCHAND: Zit. nach L. MICHAELIS: Ostitis deformans und Ostitis fibrosa. — MERRITT: J. amer. med. Assoc. **98** (1932). — MEYER-BORSTEL, H.: Über Ostitis (Osteodystrophia) fibrosa. Bruns' Beitr. **148**, 436 (1930). — Über die Stellung der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit zur PAGETSCHEN Knochenerkrankung. Fortschr. Röntgenstr. **42**, 493 (1930). — MICHAELIS, L.: Ostitis deformans (PAGET) und Ostitis fibrosa (v. RECKLINGHAUSEN). Erg. Chir. **26**, 381 (1933).

NOTHMANN, M.: Die galvanische Erregbarkeit der menschlichen Skelettmuskulatur nach intravenöser Zufuhr hochkonzentrierter Calciumlösungen. Arch. f. exper. Path. **91**, 312 (1921).

OPPEL, W. A.: Einige Bemerkungen über die Hyperfunktion der Epithelkörperchen. Endokrinol., **6**, 11 (1930).

PAGET, J.: On a form of chronic inflammation of bones (Osteitis deformans). Med. chir. trans. **60**, 37 (1877). — Additional cases of Osteitis deformans. Med. chir. trans. **65**, 225 (1882). — PAUL, F.: Ostitis fibrosa generalisata, Epithelkörperchen und Nebennieren. Beitr. path. Anat. **87**, 503 (1931). — PEPERE: Sur les modifications de structure du tissu parathyroïdien norm. et access. en rapport avec sa fonction variante. Arch. Méd. expér. et Anat. path. **20**, 21 (1908). — PICK, L.: Knochenerkrankungen in ihren Beziehungen zum Kalkstoffwechsel. Verh. Ges. Verdgskrkh., 10. Tagg, Budapest **1930**. — POMMER, G.: Osteoporose. Arch. klin. Chir. **136**, 1 (1925). — PRIESEL u. WAGNER: Zit. nach L. MICHAELIS: Ostitis deformans und Ostitis fibrosa.

QUICK, A. J. and A. HUNSBARGER: Hyperparathyroidism. The clinical picture in the far advanced stage. J. amer. med. Assoc. **96**, 745 (1931).

RECKLINGHAUSEN, F. v.: Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. Festschr. für R. VIRCHOW. Berlin: Georg Rimer 1891. — Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena: Gustav Fischer 1910. — ROSENBAACH u. DISQUÉ: Verh. Ges. Verdgskrkh., Budapest, **1930**, 223. — ROSENO: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1922**, 35.

SAUERBRUCH, F.: Verh. dtsch. Ges. Chirurgie **1936**. — SCHLAGENHAUFER: Parathyreoideatumoren. Wien. klin. Wschr. **1915 II**, 1362. — SCHLESINGER, H. u. E. GOLD: Ostitis fibrosa cystica generalisata v. Recklinghausen mit intrathyroidalem Epithelkörperchentumor. Klin. Wschr. **1933 I**, 784. — SCHMÖRL, G.: Zur Kenntnis der Ostitis deformans Paget. Fortschr. Röntgenstr. **43**, 204 (1931). — Über Ostitis deformans Paget. Virchows Arch. **283**, 694 (1932). — SCHNEYER: Ein Beitrag zur Behandlung der Ostitis fibrosa generalisata v. Recklinghausen. Fortschr. Röntgenstr. **36**, 1062 (1927). — SCHOLTZ, H. G.: Die klinische Bedeutung des Nebenschilddrüsenhormons. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von KRAUS-BRUGSCH, 8. Erg.-Bd. 1933. — SIMON, W. V.: Ostitis fibrosa generalisata. Z. orthop. Chir. **55**, 100 (1931). — SNAPPER, J.: Parathyroid tumor and changes of the bones. Arch. int. Med. **46**, 506 (1930). — Verh. Ges. Verdgskrkh. Budapest **1930**, 208. — Über den Unterschied zwischen RECKLINGHAUSENSCHER und PAGETSCHER Krankheit. Med. Klin. **1930 II**, 1438. — SNAPPER, J. u. J. H. BOEVE: Skeletkrankheiten und Nebenschilddrüsenadenom. Arch. klin. Med. **170**, 371 (1931). — SULTAN: Klin. Wschr. **1930 II**, 2372.

TOENNIENSEN, E. u. H. v. HECKER: Überfunktion der Epithelkörperchen (Hyperparathyreoidismus) mit RECKLINGHAUSENSCHER Knochenkrankheit (Osteodystrophia fibrosa cystica, Ostitis fibrosa generalisata). Klin. Wschr. **1932 I**, 940. — TRAUTMANN: Die Epithelkörperchen. Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere von JOEST, Bd. 3/1. Berlin: R. Schoetz 1923.

WANKE, R.: Die Ostitis fibrosa. (Eine klinische und ätiologische Studie.) Bruns' Beitr. **136**, 664 (1926). — WASSILENKO: Z. org. Chir. **48**. — WEIL: Zit. nach L. MICHAELIS. — WENDEL: Dtsch. Z. Chir. **227**, 551 (1930). — WESTHUES, H.: Klinisches zur genuinen und parathyreopriven Tetanie. Klin. Wschr. **1928**, 673. — WESTHUES, H. u. NÄGELSBACH: Ein Fall von allgemeiner Ostitis fibrosa mit tödlichem Ausgang. Freiburg. med. Ges. **18. Juli 1922**. Klin. Wschr. **1922 II**, 1971. — WICHMANN, F. W.: Ostitis fibrosa cystica v. Recklinghausen und Epithelkörperchen. Dtsch. Z. Chir. **235**, 619 (1932). — WILDER, R. M.: Hyperparathyroidism. Endocrinology **13**, 231 (1929). — The diagnosis of parathyroid overfunction. Internat. Clin. **3**, 1 (1933). — WINTER: Zbl. Chir. **1929**, 2647.

# Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems.

Von A. JORES-Hamburg.

Mit 18 Abbildungen.

## I. Einleitung.

Die Krankheiten der endokrinen Drüsen lassen sich meist zwanglos unter dem Schema der Hyper- und Hypofunktion darstellen. Bei den Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems ist dies aus mancherlei Gründen nicht möglich. Wir kennen wohl Hyperfunktionszustände, aber diese beruhen immer nur, wie die Akromegalie, auf einem partiellen Hyperpituitarismus und sind häufig kombiniert mit einer Hypofunktion in bezug auf die Produktion anderer Hormone wie der gonadotropen bei Akromegalie. Bei der großen Zahl der Hypophysenhormone ist dieser Sachverhalt ohne weiteres verständlich. Es ist durchaus vorstellbar, daß diese Hormone in ihrer Bildung voneinander abhängig sind und daß die vermehrte Produktion einer Gruppe mit verminderter einer anderen verbunden ist. Des weiteren läßt sich das Schema der Hyper- und Hypofunktionszustände auf die hypophysären Krankheiten nicht anwenden, da viele Hypophysenhormone nur im engsten Zusammenspiel mit den übergeordneten nervösen Zentren produziert werden und ihre Funktionen ausüben. Eine Erkrankung in diesem System hat nicht notwendig ein Plus oder Minus einer bestimmten Funktion zur Folge. Überblicken wir die in Frage kommenden Krankheiten, so sehen wir ein buntes Bild, in dem sich die mannigfachsten Symptome kombinieren und überkreuzen. Eine Systematik in diese Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder zu bringen ist schwierig.

Die Hauptaufgabe der Hypophyse und ihrer Hormone ist die Regulation wichtiger Stoffwechselvorgänge wie des endokrinen Systems. Die Klinik zeigt, daß bei allen Erkrankungen der Hypophyse derartige Regulationsstörungen das Bild beherrschen. Keine dieser Störungen findet sich nur bei einer der hypophysären Erkrankungen, sondern kann bei allen vorkommen. Wir können nur sagen, für gewisse ist diese Form der Regulationsstörung ein obligates, für andere ein fakultatives Symptom. Die Störung des Wasserhaushaltes in Form der Polyurie ist ein obligates Symptom derjenigen Erkrankung, die nach diesem Hauptsymptom Diabetes insipidus genannt wurde. Es findet sich als fakultatives Symptom relativ häufig bei den Hypophysentumoren, bei der Dystrophia adiposo-genitalis, etwas seltener bei der Akromegalie, der Akromikrie, dem Zwergwuchs, dem Riesenwuchs und sehr selten bei der SIMMONDSSchen Kachexie. Als Ausdruck der Korrelationsstörungen des endokrinen Systems sei als Beispiel die Keimdrüsenfunktion herausgegriffen. Über- und Unterfunktionszustände kommen vor. Für die Akromegalie, den Riesenwuchs, Zwergwuchs, die SIMMONDSSche Kachexie, die Dystrophia adiposogenitalis stellen die Keimdrüsenstörungen ein obligates, für den Diabetes insipidus wie Tumoren der Hypophyse ein fakultatives Symptom dar.

Wir können diese Regulationsstörungen als indirekte Zeichen einer hypophysären Erkrankung auffassen, indirekt insofern, als die jeweils gestörten



Funktionen unmittelbar unter der Steuerung anderer endokriner Drüsen oder nervöser Zentren stehen. Der Hypophyse fällt die Aufgabe einer obersten Kontrolle zu.

Unmittelbare Hinweise auf eine hypophysäre Erkrankung erhalten wir nur, wenn Tumoren der Hypophyse durch ihre Verdrängungserscheinungen, durch die Zerstörung des Chiasma oder durch die allgemeinen Symptome des Hirntumors uns unmittelbar dokumentieren, daß eine grobanatomische Änderung vorliegt.

Auf Grund dieser Überlegungen soll in dem folgenden einmal der Versuch unternommen werden, eine allgemeine Symptomatologie der hypophysären Krankheiten darzustellen, die sich nach diesem Schema ordnet: der Korrelationsstörungen des Stoffwechsels, des endokrinen Systems sowie der Zeichen einer Vergrößerung der Hypophyse. Eine derartige Darstellung hat den Nachteil an sich, daß sich gewisse Wiederholungen in dem allgemeinen und speziellen Teil nicht ganz vermeiden lassen und daß es für den Leser notwendig ist, sowohl in den entsprechenden Abschnitten der allgemeinen wie der speziellen Symptomatologie nachzulesen. Ich bin mir dieses Nachteils durchaus bewußt, doch schien die getroffene Anordnung trotzdem für das vorliegende Handbuch zweckvoll und nicht ohne Reiz. Der Neurologe wird es in erster Linie mit den Tumoren des Hypophysenzwischenhirns zu tun haben, und hier lehrt die klinische Erfahrung, daß es keine der abzuhandelnden Regulationsstörungen gibt, die nicht bei dieser Krankheitsgruppe vorkommen kann. Wollte man also eine möglichst ausführliche Darstellung der Symptomatologie der Tumoren des Hypophysenzwischenhirnsystems geben, so müßte man die gesamten Symptome, die bei den übrigen Krankheiten immer wiederkehren, erneut behandeln. Durch die Vorbehandlung einer allgemeinen Symptomatologie lassen sich Wiederholungen vermeiden und außerdem jedes einzelne Symptom in engstem Zusammenhang mit den Ergebnissen experimenteller Forschung darstellen, die uns heute gestatten, einen großen Teil der Störungen in ihrem Wesen zu erkennen und zu verstehen. Ich glaube mich zu der gewählten Form der Darstellung auch deshalb berechtigt, weil ein Handbuch sich an einen Leserkreis wendet, bei dem die Kenntnis der Krankheitsbilder in ihren wichtigsten Zügen vorausgesetzt werden darf.

## II. Anatomische Vorbemerkung.

Die anatomischen Verhältnisse der Hypophyse sollen hier nur soweit berücksichtigt werden, wie sie von klinischer Seite ein Interesse beanspruchen. Die Hypophyse füllt die Grube des Türkensattels beim Erwachsenen völlig aus, so daß die im Röntgenbild darstellbaren Konturen dieses Sattels ungefähr der Größe der Hypophyse entsprechen. Seitlich wird der Hirnanhang von den Sinus cavernosi und der Carotis interna begrenzt. Nach oben steht die Hypophyse durch den Stiel mit dem Zwischenhirn in Verbindung. Nach den Feststellungen von ZANDER liegt die Hauptmasse des Chiasma opticum dorsal von der Hypophyse, so daß das Chiasma nur in seinen vordersten Abschnitten unmittelbar an die Hypophyse grenzt.

Bei Vergrößerungen der Hypophyse dehnt sich das Organ nach kranial-, dorsal- oder caudalwärts aus und zerstört die angrenzenden Abschnitte, das sind die Processi clinoides, die Nervi optici oder das Chiasma. Auch der Boden des Türkensattels wird bei Tumoren des Organs häufig zerstört. Nur die vorderen Abschnitte leisten lange Zeit Widerstand. Die Zerstörung des Türkensattels vollzieht sich in der Form, daß es zunächst zur Kalkresorption kommt und zu Verbiegungen. In fortgeschrittenen Stadien treten Zerstörungen auf. Ebenso wie die vorderen Abschnitte der Sella bleiben auch der Sinus cavernosus und die Arteria carotis immer lange intakt.

Die Hypophyse selbst, deren Gestalt meist, obwohl nicht ganz zutreffend, mit einer Bohne verglichen wird, ist von einer derben, bindegewebigen Kapsel umgeben, die mit dem Sinus cavernosus verwachsen ist. Nach BENDA ist die Hypophyse ähnlich wie der Sinus longitudinalis in eine Durafalte eingebettet.

Das Hypophysengewicht schwankt zwischen 0,6 und 0,8 g. BERBLINGER berechnet es auf durchschnittlich 0,616 g auf Grund eigener Messungen wie

Angaben der Literatur. Das Hypophysengewicht ist bei Frauen größer als bei Männern und nimmt mit dem Alter etwas ab. Bekannt ist auch die von ERDHEIM und STUMME erstmalig festgestellte Gewichtszunahme in der Gravidität. Wir unterscheiden zwei entwicklungsgeschichtlich völlig verschiedene Abschnitte der Hypophyse, den Vorder- und Hinterlappen oder, mit BERBLINGER, die Neuro- und die Adenohypophyse.

An der *Adenohypophyse* können wir weitere drei Abschnitte unterscheiden, den Hauptlappen, den Tuberalisteil und den Zwischenlappen. Der Hauptlappen besteht aus drei verschiedenen Zellarten epithelialer Herkunft. Die einzelnen Zellen liegen in durch Bindegewebszüge gegeneinander abgegrenzten Strängen. Auf Grund des färberischen Verhaltens unterscheiden wir die Hauptzellen oder chromophoben und die chromophilen, die wieder zerfallen in eosinophile und basophile Zellen. Das zahlenmäßige Verhältnis gibt RASMUSSEN auf Grund seiner eingehenden Zählung wie folgt an:

	Hauptzellen	Eosinophile	Basophile
Mann . . . . .	52% (34—66)	37% (23—59)	11% (5—27)
Frau, 42 Jahre (nicht gravide) . . . . .	49—50	43—49	7
Nicht über 50 . . . . .	53—54	39—40	9

Nach BERBLINGER und BURGDORF ist das Verhältnis Acidophile : Hauptzellen : Basophile = 30,8 : 45,8 : 23,4.

Die Anordnung der Zellarten erscheint beim Menschen bei oberflächlicher Betrachtung ziemlich regellos, doch läßt sich bei systematischen Untersuchungen doch eine gewisse typische Anordnung feststellen. Die eosinophilen Zellen finden sich meist in den hinteren seitlichen Partien, die basophilen Zellen vorzugsweise in den vorderen Randabschnitten, im Mittelfeld und mit einigen Zügen in der Grenzzone zum Hinterlappen, die Hauptzellen vorzugsweise in den Abschnitten zum Zwischenlappen hin. Die Untersuchung tierischer Hypophysen hat ebenfalls eine für jede Tierart charakteristische Anordnung ergeben (Soós).

Die allgemein üblich gewordene Unterscheidung in chromophobe und chromophile Zellen geht nach BENDA auf FLESCH (1884) zurück, der damit das verschiedene Verhalten gegenüber Chrom meinte. Erstere Gruppe enthält keine färbaren Substanzen in ihrem Protoplasma, letztere hingegen färbare und auch am ungefärbten Schnitt bereits sichtbare, stark lichtbrechende Granula. Auch die weitere Unterscheidung in acidophile und basophile Zellen ist unrichtig, da sich weder erstere nur mit sauren, noch letztere nur mit basischen Farbstoffen färben (BENDA). Das verschiedene färberische Verhalten beruht also nicht auf den chemischen Differenzen, auf die die Namensgebung schließen ließ.

In der anatomischen Literatur ist die Frage, wieweit es sich bei den drei verschiedenen Zellarten nur um verschiedene Entwicklungsstadien ein und derselben Zelle handelt, auch heute noch nicht endgültig entschieden; doch geht die Ansicht der meisten Untersucher dahin, daß die Hauptzellen eine undifferenzierte Vorstufe darstellen. Wir haben guten Grund zu der Annahme, daß sie als Hormonproduzenten noch kaum in Betracht kommen. Bei Adenomen dieser Zellart entwickelt sich klinisch nur das Bild der hypophysären Ausfallserscheinungen in dem Maße, in dem der Tumor die übrigen Hypophysenabschnitte zerstört. Wir haben keinen Hinweis auf eine vermehrte Hormonproduktion, wie er sich aus den klinischen Krankheitsbildern der Adenome der chromophilen Zellen ergibt. Wegen der Verschiedenartigkeit der klinischen Krankheitsbilder bei eosinophilen und basophilen Adenomen wird sich der Kliniker kaum zu

der in letzter Zeit wieder von COLLIN vertretenen Anschauung verschiedener Entwicklungsstadien ein und derselben Zellart bekennen. Auch die Mehrzahl der pathologischen Anatomen (E. J. KRAUS, BENDA, BERBLINGER, SEVERINGHAUS u. a.) lehnen heute die Anschauung COLLINS ab. Als weiterer Grund sei noch angeführt, daß sich die Basophilen und Eosinophilen immer überwiegend in denselben Abschnitten der Hypophyse finden, nicht nur beim Menschen, sondern auch beim Tier (Soós). Beide Zellarten treten als völlig selbständige Adenombildner auf, gemischtzellige Adenome sind unbekannt. SEVERINGHAUS hat weiter gezeigt, daß auch die Struktur des Golgiapparates in beiden Zellarten verschieden ist. Die eosinophilen Zellen zeigen eine filamentöse Netzform, die basophilen Zellen eine Ringform. Die chromophoben Mutterzellen weisen bereits beide Formen des Golgiapparates auf, der auch bei Adenomen erhalten bleibt.

Auf Grund der Beobachtungen beim Tier darf es wohl auch für die menschliche Hypophyse als sicher gelten, daß die histologische Struktur, insbesondere das zahlenmäßige Verhältnis der drei verschiedenen Zellarten zueinander, nicht konstant ist. Es liegt in der Natur der Sache, daß wir über diese Dinge im Gegensatz zu den Befunden beim Tier, beim Menschen noch wenig wissen. Änderungen mit dem Lebensalter sind bekannt. Beim Neugeborenen fehlen die basophilen Zellen fast völlig. Im Kindesalter findet eine allmähliche Reifung statt (s. darüber bei PETER). Mit der Pubertät nehmen die Chromophilen an Zahl zu. In der Gravidität treten die als Schwangerschaftszellen bezeichneten Zellen auf, die durch große, blasige Kerne und ein helles Protoplasma mit einer feinen eosinophilen Granulierung gekennzeichnet sind. Änderungen im Involutionalter sind nicht bekannt, obwohl in der Kastrationshypophyse auch beim Menschen die Vermehrung der eosinophilen Zellen nach BERBLINGER ein charakteristischer Befund ist. Nach einer kürzlich erschienenen ausführlichen Untersuchung von ANDREIS nehmen im Greisenalter die basophilen Zellen zu. Über Änderungen in der Struktur während des Zyklus, wie sie beim Tier von RASMUSSEN, WOLFE und Mitarbeitern, wie FRANK u. a. mitgeteilt worden sind, wissen wir beim Menschen nichts. Auf die Strukturänderungen der Hypophyse bei Erkrankungen anderer endokriner Drüsen kann hier nicht eingegangen werden; es sei auf die ausführliche Darstellung von BERBLINGER verwiesen.

Als weiteren Abschnitt der Adenohypophyse kennen wir schon seit der ersten Beschreibung von LUSCHKA (1860) den *Processus infundibularis*, der vom Hauptteil mit breiter Basis ausgehend sich dem Stiel überwiegend frontal anlagert. Er besteht aus 2 Zellarten, die gewisse Ähnlichkeit mit den Hauptzellen aufweisen. Ob sie mit ihnen identisch sind, ist noch eine strittige Frage, die aber von den meisten Autoren verneint wird. Es handelt sich nach der Auffassung dieser Autoren (GUIZZETTI, PIETSCH, BENDA) nicht um eine Fortsetzung des Hauptlappens, sondern um einen besonderen Abschnitt. Diese Autoren lehnen auch die Auffassung von ASCHOFF und CAMERON ab, daß es sich um einen Teil der Pars intermedia handelt. Vom klinischen Gesichtspunkt aus ist die Kenntnis dieses Abschnittes wichtig, da sich gezeigt hat, daß er im Tierexperiment nach Hypophysenexstirpation, wie bei Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren, vikariierend wuchert (siehe z. B. die Beobachtung von McLEAN) und in diesen Fällen sicher als Hormonproduzent in Frage kommt. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß dieser Umstand häufig viel zu wenig Beachtung gefunden hat.

Der *Zwischenlappen* entwickelt sich nach den grundlegenden Studien von HOCHSTETTER aus den hinteren Abschnitten der RATHKESchen Tasche. Er legt sich schon sehr früh an den sich entwickelnden Neuralteil an, mit dem er auch später immer enge Beziehungen beibehält. Bei den niederen Tieren (Fisch,



Amphibien) zeigt dieser Abschnitt die stärkste Ausbildung. Bei den Vögeln besteht er nur aus einem schmalen Gewebstreifen oder wird völlig vermißt, bei den Säugetieren wird er mit höherer Entwicklungsstufe immer weiter zurückgebildet. Bei Orang, Schimpanse (PLAUT) und Mensch ist er nur noch als ein rudimentäres Gebilde vorhanden.

Nur beim menschlichen Embryo wie beim Neugeborenen ist dieser Hypophysenabschnitt noch nachweisbar. Beim Erwachsenen finden wir eine Zone, für die PEREMESCHKO die Bezeichnung „Marksubstanz“ eingeführt hat. Sie enthält Bindegewebe, vereinzelte, meist basophile Zellen, sowie mit Kolloid gefüllte Cysten. Es ist eine auch heute noch nicht mit Sicherheit entschiedene Streitfrage, ob wir berechtigt sind, beim Menschen noch von einem Zwischenlappen zu sprechen, dem eine selbständige Funktion zugesprochen werden kann. Die überwiegende Mehrzahl namhafter Hypophysenforscher, wie ERDHEIM, KRAUS, BENDA und BERBLINGER, lehnen die Existenz eines selbständigen Zwischenlappens ab. BIEDL, ASCHOFF, GUZZETTI, MARBURG und RASMUSSEN sprechen auch beim Menschen noch von einem selbständig funktionierenden Abschnitt. Vom klinischen Standpunkt aus mutet, wie CUSHING es einmal ausgeführt hat, diese Streitfrage als etwas akademisch an. Sicher ist, daß wir keineswegs, wie es BIEDL getan hat, diesen Abschnitt als die Stoffwechseldrüse schlechthin ansprechen dürfen. Auch für die tierische Hypophyse kennen wir den Zwischenlappen zurzeit nur als den Produzenten des Pigmenthormons, wie es besonders eindeutig die schönen Transplantationsversuche von GEELING und LEWIS gezeigt haben. Die enge Verflechtung zwischen Zwischenlappen und Hinterlappen bei der tierischen Hypophyse hat immer zu der durch nichts bewiesenen Anschauung geführt, daß der Zwischenlappen die Produktionsstätte der Hypophysenhinterlappenhormone ist. Da durch die Untersuchungen von ROTH, einem Schüler BERBLINGERS, wie von A. JORES und GLOGENER für die menschliche Hypophyse der Nachweis erbracht worden ist, daß das Pigmenthormon in den basophilen Vorderlappenzellen entsteht, wird man dem an Ausdehnung so geringen Zwischenlappen beim Menschen keine große funktionelle Bedeutung zusprechen dürfen.

Vielfach hat man angenommen, daß die häufig im Hinterlappen auftretenden basophilen Zellen aus dem Zwischenlappen stammen. Da, wie in späteren Abschnitten zu besprechen sein wird, diese basophile Zellen im Hinterlappen neuerdings insbesondere von CUSHING als anatomischer Ausdruck der Entstehung eines Hochdruckes angesprochen wurde, hat diese Frage praktische Bedeutung erlangt. SCRIBA hat ihr ausführliche Untersuchungen gewidmet und kommt zu der Anschauung, daß es sich bei den basophilen Zellen im Hinterlappen nicht um eine „Einwanderung“ handelt, sondern um eine Infiltration von Zellen, die er als Reste des Zwischenlappens anspricht.

Die *Neurohypophyse* steht durch den Stiel in unmittelbarer Verbindung mit dem Zwischenhirn. Das Haupt- und Eigengewebe dieses Abschnittes bilden große, plasmareiche, spindelförmige und verzweigte Zellen (KOHN), dazwischen gelagert findet sich ein feinverteilttes Glianetz, das sich färbereich etwas anders verhält als die Neuroglia. CAJAL hat zuerst gezeigt, daß der Hinterlappen außerdem noch reichlich Nervenfasern ohne Markscheiden aufweist. Heute wissen wir durch die Untersuchungen von GREVING und PINES, daß aus dem Zwischenhirn stammende Nervenfasern durch den Hypophysenstiel zum Hypophysenhinterlappen gelangen und sich hier eng durchflechten, um an der Grenzzone ihr Ende zu finden. Beim Tier gehen sie Beziehungen zum Zwischenlappen ein, beim Menschen zur Markschiebt. Im Vorderlappen werden sie nicht mehr gefunden. Ganglienzellen sind im Hinterlappen nicht beobachtet worden.

Der *Infundibularteil* oder *Hypophysenstiel* zeigt neben den obenerwähnten Nervenfasern kernarme Gliafasern. In seinem oberen Abschnitt findet sich der mit Ependymzellen ausgekleidete Fortsatz des 3. Ventrikels. Auf Grund

neuer Untersuchungen müssen wir annehmen, daß dieser vielfach verzweigte Ausläufer des 3. Ventrikels, der bei Tieren (z. B. Katze) direkt in die Hypophysenhöhle einmündet, auch beim Menschen tiefer greift, als bisher angenommen. So läßt eine aus Serienschnitten rekonstruierte Darstellung von POPA (s. Abb. 1) erkennen, daß es sich um eine fingerförmige, tiefe und mannigfaltige Verzweigung handelt. KYLIN hat kürzlich über einen Gang berichtet, der tief bis zum Hinterlappen hinabreicht, den er als Ductus hypophyseus-cerebralis bezeichnet. Ob dieser Ductus tatsächlich besteht, scheint einstweilen noch etwas fraglich, da es auffallend ist, daß er bei den zahlreichen Untersuchungen anderer Autoren niemals gesehen worden ist.

Das *Hypophysenkolloid* findet sich in allen Abschnitten der Hypophyse und auch in den Gefäßen. Es ist von manchen Autoren als das spezifische Sekretionsprodukt der Hypophysenzellen angesprochen worden, obwohl sich Hormone in ihm nie haben nachweisen lassen. Besonders reich an Kolloid ist die Region des Zwischenlappens. Es ist auch im Hypophysenstiel und im Zwischenhirn vorhanden. Im Hinterlappen wird es vielfach als Endprodukt der untergegangenen basophilen Zellen angesprochen (SCHÖNING, BENDA, CUSHING).

In färberischer Hinsicht verhält es sich verschieden (s. E. J. KRAUS). BENDA spricht von diesem Kolloid als einem Degenerationsprodukt ohne allzugroße funktionelle Bedeutung.

Die *Gefäße* der Hypophyse stammen aus zwei Arterien, die aus der Carotis interna entspringen. Der Vorderlappen ist besonders gefäßreich und allenthalben finden sich engste Beziehungen zwischen den Zellen und den zum Teil sinusartig erweiterten Blutgefäßen. Der Zwischenlappen ist sehr gefäßarm und auch der Hinterlappen nur spärlich mit Blutgefäßen versorgt. Die Untersuchungen von POPA und FIELDING haben erst endgültige Klarheit über die feinere Gefäßverteilung gebracht. Die Verhältnisse werden durch die beifolgende Abbildung dargestellt (Abb. 1). Die Arterie tritt an der Grenze des Stieles zur Drüse hin an das Organ heran und teilt sich im Vorderlappen in erweiterte Sinus, im Hinterlappen in Capillaren auf (7, 15). Von hier gibt es zwei Abflussmöglichkeiten (4 und 5). Die eine führt zum Sinus cavernosus, die andere durch das Hypophysenportalsystem zum Zwischenhirn. Die Venen dieses Systems ziehen, ohne untereinander Verbindungen einzugehen oder weitere Abzweigungen aufzunehmen, den Stiel entlang in Glia eingeschleitet zu einem weiteren Venensinus (18) in nächster Nähe des Kerngebietes des Zwischenhirns. Diese Region erhält noch eine weitere Gefäßversorgung (9, 10) durch kleine Äste der Carotis. Diese wichtigen Befunde wurden von BASIR und Mitarbeitern bestätigt und dahin ergänzt, daß sich zwischen den Gefäßen des „Portalsystems“ wie POPA und FIELDING dieses Gefäßsystem nannten, und denen, die der Carotis entstammen, auch ein morphologischer Unterschied findet. Letztere weisen einen experimentell nachweisbaren perivaskulären Spalt auf, erstere sind von Glia fest eingeschleitet.

Diesen vom physiologischen wie klinischen Gesichtspunkt aus so sehr befriedigenden Angaben widersprechen kürzlich mitgeteilte Untersuchungen von WISLOCKI und KING. Die Autoren kommen auf Grund ihrer sehr sorgfältigen Untersuchungen an Katzen und Affen zu dem Schluß, daß die Hypophyse mit den benachbarten neuralen Zentren weder durch interstitielle Zwischenräume noch durch Gefäße in Verbindung steht. Vom klinischen Gesichtspunkt aus befriedigen diese Befunde sehr wenig, da es zu viel Tatsachen gibt, die für die enge Verbundenheit zwischen Hypophyse und Zwischenhirn sprechen.

Für klinische Fragen ist die *nervöse Verbindung und Innervation* der Hypophyse von größter Bedeutung. Nach den älteren Untersuchungen von DANDY

erhält die Hypophyse von dem Plexus caroticus ausgehend Nervenfasern, die zusammen mit den Gefäßen zu ihr gelangen. Entsprechend der besseren Gefäßversorgung des Hypophysenvorderlappens ist auch die Versorgung dieser Abschnitte mit Nervenfasern sehr viel reichlicher als die des Hypophysenhinterlappens. Diese dem sympathischen Nervensystem angehörenden Fasern sind, wie wir durch die Untersuchungen von KARPUS und PECZENIK wissen, in der Lage, die Tätigkeit der Hypophyse zu beeinflussen. Die Autoren finden nach Reizung des obersten Halsganglions des Sympathicus ein vermehrtes Auftreten von Hinterlappenhormonen in dem Liquor. FRIEDGOOD und PINCUS haben entgegen früheren negativen Befunden kürzlich gezeigt, daß durch elektrische Reizung des Sympathicus das gonadotrope Hormon vermehrt zur Ausscheidung ins Blut gelangt.

Besonders wichtig ist die nervöse Verbindung, die GREVING und PINES zwischen Hypophyse und Zwischenhirn gefunden haben. Die zur Hypophyse gelangenden Nervenfasern nehmen ihren Ursprung vom Ventrikelboden, dem Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. Die Fasern haben eine zentrifugale Richtung. Nach

Entfernung des Hinterlappens degenerieren sie (GREVING, STENGEL, KAREY u. a.). GAGEL und MAHONEY sowie GAGEL konnten jedoch in neueren Untersuchungen an Affen, Hunden und Katzen diese Befunde nicht bestätigen. Sie sahen nach Hypophysektomie oder auch Stielunterbindung keine degenerativen Änderungen in den vegetativen Kerngebieten. Durch diese Untersuchungen werden die anatomischen Befunde von GREVING und PINES

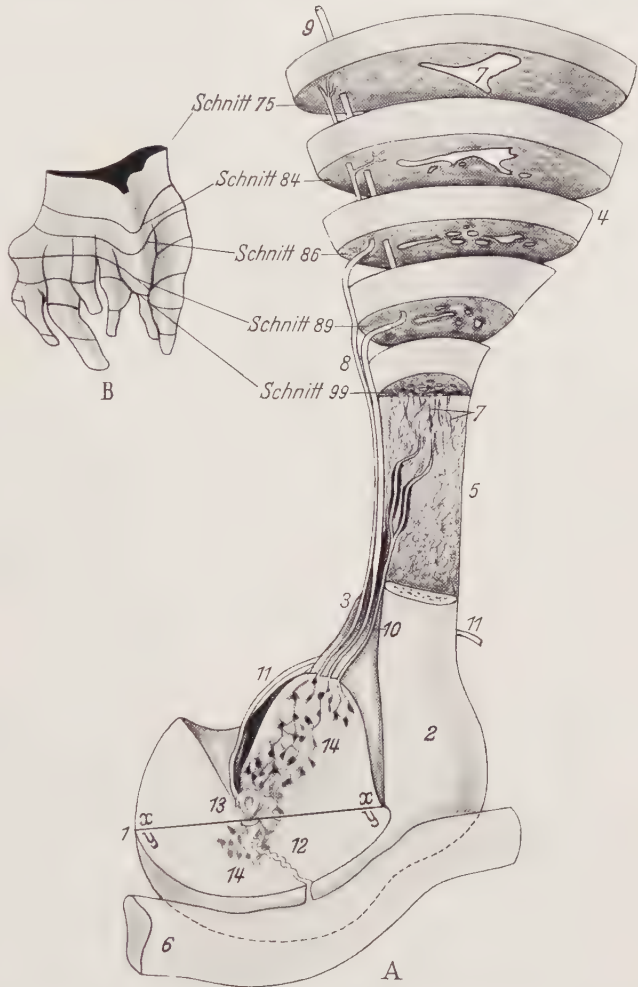


Abb. 1. Gefäßversorgung der Hypophyse und Verzweigungen des III. Ventrikels. (Schematisch nach POPA.) 1 Vorderlappen, 2 Hinterlappen, 3 Pars tuberalis, 4 Infundibulum, 5 Hypophysenstiel, 6 linker Sinus cavernosus, 7 III. Ventrikel mit verzweigtem Recessus, 8 Hypophysenportalgefäß des Nucleus paraventricularis, 9 Hypophysenportalgefäße, die in engem Kontakt mit den Verzweigungen des Recessus infundibuli stehen, 11 rechte Hypophysenarterie, 12 Hypophysenvene zum Sinus cavernosus, 13 rechtes Gefäßzentrum der Hypophyse, 14 Venensinus des Vorderlappens, x—x Vertikalschnitt, y—y Horizontalschnitt.



wieder sehr in Frage gestellt. Des weiteren ist die Verbindung zwischen dem Nucleus supraopticus und dem Nervus opticus, die EDINGER bereits feststellte, von Bedeutung. Auch diese Fasern zeigen zentripetale Richtung, da sie nach Enucleation des Auges degenerieren.

ROUSSY und MONSINGER haben in der letzten Zeit die Fragen der Innervation der Hypophyse sehr eingehend studiert und geben folgende schematische Abbildung (Abb. 2), die die Verhältnisse erläutert. Nach diesen Autoren nimmt der „Fasciculus-hypothalamo-hypophysäus“ von 7 Kernen des Hypothalamus seinen Ursprung und endet mit seinen Fasern an allen Abschnitten

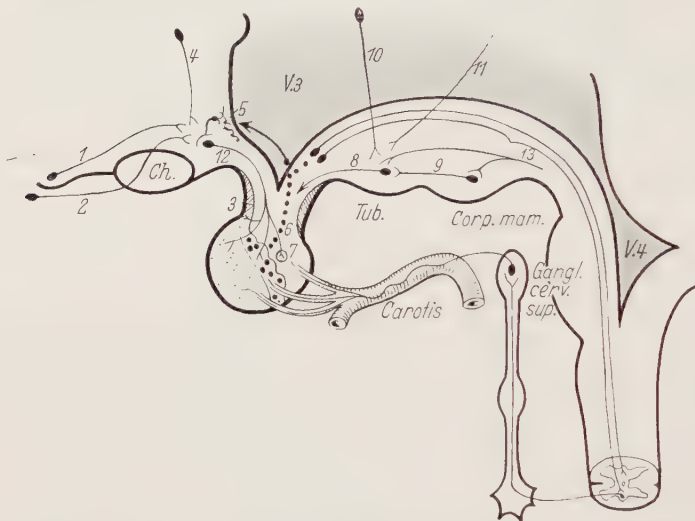


Abb. 2. Schema der nervösen Verbindungen der Hypophyse nach ROUSSY und MONSINGER. 1 Tractus amygdalo-tangentialis (olfacto-hypophysäre Reflexe). 2 Tractus retino-tangential (optico-hypophysäre Reflexe). 3 Pars tuberalis. 4 Striäre hypothalamische Bahnen. 5 Ependymäre sensitive Fasern. 6 Wege der Neurokrinie (Hypophyse-Hypothalamus). 7 Zellinsel des Hypophysenhinterlappens. 8 Bahn zwischen Tub. cin. und Hypophyse. 9 Bahn zwischen Corp. mammil. und Hypophyse. 10 Bahn zwischen Thalamus und Hypothalamus. 11 Cortico-hypothalamische Bahnen; 12 Bahn zwischen Hypothalamus und Hypophyse. 13 Zentralsensible Bahnen (sensibel-hypophysäre Reflexe).

der Hypophyse. Eine weitere Innervation erfolgt von seiten des Ganglion cervicale superior. ROUSSY und MONSINGER denken daran, daß eine sympathische und parasympathische Innervation vorliegt, doch ist das hypothalamohypophysäre Nervenbündel von den sonstigen parasympathischen Nerven durch das Fehlen eines Ganglion unterschieden. Die hier wiedergegebene Abbildung läßt deutlich erkennen, daß es wohl kaum eine endokrine Drüse gibt, die so vielfache Beziehungen zu dem Nervensystem aufweist und von die-

sem Impulse erhält oder auch seinerseits Impulse erteilt wie die Hypophyse.

Mit diesen Befunden stehen eine Reihe weiterer experimenteller Ergebnisse, die hier wegen ihrer Bedeutung kurz genannt seien, in bester Übereinstimmung. SCHÜRMEYER stellt z. B. fest, daß nach Reizung des Zwischenhirns beim Frosch eine Ausschüttung von Melanophorenhormon aus der Hypophyse erfolgt. HOFF und WERMER finden Änderungen in dem Gehalt des Liquor an Hypophysenhinterlappenhormonen nach psychischem Reiz. In neuerer Zeit sind eine Reihe von Befunden erhoben worden, die Beziehungen zwischen der sekretorischen Tätigkeit der Hypophyse und dem Auge aufgedeckt haben (A. JORES, RODEWALD, BENOIT). Auf Grund der nervösen Verbindung zwischen Auge und Hypophyse, hat GREVING bereits angenommen, daß sie in der Anpassungsfähigkeit des Frosches an den Untergrund durch Steuerung der Produktion des Melanophorenhormons eine wichtige Rolle spielt. Bei völliger Dunkelheit versiegt die Produktion an aktivem Melanophorenhormon beim Frosch und Belichtung führt ebenso wie elektrische Reizung des Opticusstumpfes erneut zur Hormonproduktion (RODEWALD). A. JORES zeigt, daß auch bei dem Säugetier wie dem Menschen die Produktion an diesem Hormon von den den Opticus treffenden Lichtreizen abhängig ist. Diese Abhängigkeit scheint nach neuesten Befunden nicht nur das Melanophorenhormon, sondern auch die Gesamtgruppe der Hinterlappenhormone zu betreffen (A. JORES). Schließlich haben BENOIT und BISSONETTE gezeigt, daß der Entwicklungszustand der Gonaden des Vogels in unmittelbarer Abhängigkeit vom Licht steht und daß auch diese Rückwirkung über die Hypophyse erfolgt.

Der Vollständigkeit halber sei noch kurz die von ERDHEIM gefundene *Rachendachhypophyse* erwähnt. HABERFELD, ein Schüler ERDHEIMS hat den Nachweis erbracht, daß entsprechend der entwicklungsgeschichtlichen Entstehung sich auch beim Erwachsenen am Ende des Canalis craniopharyngeus konstant der Rest einer Hypophysenanlage findet. Dieser Befund ist deshalb von praktischer Bedeutung, weil es durchaus möglich ist, daß dieser Hypophysenrest vikariierend bei Erkrankungen und bei Ausfall des Organs eintritt.

Im Anschluß an die Darstellung der Anatomie der Hypophyse muß noch die Frage des *Hormontransportes* erörtert werden. Im Gegensatz zu anderen innersekretorischen Drüsen gelangen die Hypophysenhormone zum Teil nicht nur in das Blut, sondern auch in den Liquor und die nervösen Zentren des Gehirns. HERING (1908) sowie CUSHING und GÖTSCH (1910) waren die ersten, denen es gelungen ist, im Liquor Substanzen nachzuweisen, die sich verhalten wie das blutdrucksteigernde und uteruswirksame Hinterlappenhormon. Seitdem haben bis in die neueste Zeit (siehe z. B. DELEONARDI) zahlreiche Untersucher den Nachweis erbracht, daß derartige Substanzen zweifellos im Liquor und auch im Zwischenhirn vorkommen. Ihre Identität mit den Hypophysenhormonen ist durch TRENDLENBURG und MIURA erbracht worden, die zeigten, daß diese Stoffe im Liquor nicht mehr nachweisbar waren, wenn die Tiere hypophysektomiert wurden. Es kann heute auf Grund dieser Untersuchungen keinem Zweifel unterliegen, daß im Liquor der Gesamtkomplex der Hinterlappenhormone, einschließlich des Pigmenthormons, vorhanden ist. Aber auch eine Reihe der Vorderlappenhormone, wie das thyreotrope (SCHITTENHELM und EISLER), das gonadotrope Hormon in der Gravidität (ERHARDT) und das Lipoitrin (RAAB) sind im Liquor und Zwischenhirn nachgewiesen worden.

Die Frage, auf welchem Wege die Hormone zu diesen Zellen gelangen, hat die Untersucher sehr stark beschäftigt. EDINGER war der erste, der 1911 annahm, daß die Hormone in den Lymphräumen des Hinterlappens durch den Hypophysenstiel zum Zwischenhirn und Liquor gelangen und er führt zur Stützung dieser These Injektionsversuche mit Tusche aus, die in den Hinterlappen injiziert wurde und sich nachher im Zwischenhirn wiederfand. Vor allem war es CUSHING, der für diese Form des Hormontransportes energisch eintrat und eine große Zahl von Versuchen durchführte zur Stützung dieser Annahme. In neuester Zeit beschreibt er Ependymdefekte des 3. Ventrikels, die er direkt als die Durchbruchstellen der Hormone anspricht. Als wichtige Stütze für die Richtigkeit dieser Anschauung führt er die Tatsache an, daß nach Unterbindung des Hypophysenstiels das Kolloid im Hinterlappen sehr stark angereichert wird, so daß man den Eindruck einer „Stauung“ erhält. COLLIN muß in diesem Zusammenhang weiter genannt werden. Auch er hält die Sekretwanderung in den Spalträumen des Hinterlappens und Stieles für sicher und spricht von einer „Neurokrinie“. Die Mehrzahl der übrigen Untersucher hat sich dieser Anschauung angeschlossen.

Von anatomischer Seite sind wenig Beiträge zur Stützung dieser Ansicht geliefert worden. BENDA behauptet nachdrücklich, daß er keinerlei präformierte Hohlräume, in denen sich eine derartige Sekretwanderung vollziehen könnte, in den entsprechenden Hypophysenabschnitten hat finden können. Er spricht von einer „phantastischen Vorstellung“. Auch in der bereits oben erwähnten, sehr ausführlichen Untersuchung von WISLOCKI und KING wird ausdrücklich betont, daß sich anatomisch keinerlei interstitielle Spalträume finden, die mit dem Zwischenhirn in Verbindung stehen. Die Anwesenheit von Kolloid in den Zwischenhirnzentren, kann heute, nachdem SCHARRE in seinen sehr schönen Untersuchungen auch für den Menschen gezeigt hat, daß Zwischenhirnzellen in der Lage sind, Kolloid zu bilden, nicht mehr als Stütze dieser Hypothese gelten. Auch GAUP und PETERS haben die Befunde von SCHARRE vollauf bestätigt. Sicher ist, daß nach den obenerwähnten Befunden von POPA und

FIELDING einer größeren Ausdehnung der Verzweigungen des 3. Ventrikels, der Weg, den die Hormone zurückzulegen haben, sehr viel kürzer ist als früher angenommen.

Viele Autoren sehen immer noch in dem Kolloid das spezifische Sekretionsprodukt der Hypophyse und nehmen an, daß es mit den Hormonen beladen diese Wanderung zu den nervösen Zentren unternimmt. Es ist oben bereits betont worden, daß es noch nie gelungen ist, in diesem Kolloid Hormone nachzuweisen. COLLIN macht zur Umgehung dieser Schwierigkeit die Hilfhypothese, daß das Kolloid auf dem Wege zu den Zentren aktiviert wird. Er spricht diesem Kolloid eine „neurotrope Fähigkeit“ zu.

Falls die Anschauung der Neurokrinie zu Recht besteht, müßte man eine Diffusion der Hormone durch diese Gewebsabschnitte bis zum Zwischenhirn hin annehmen. Die Frage ist sicher sehr schwer zu entscheiden, zumal die Untersuchungen von POPA und FIELDING uns gezeigt haben, daß auch Hinterlappenhormone auf dem Blutwege zu den Zwischenhirnzentren gelangen können. COLLIN spricht von einer „Hämoneurokrinie“. Falls sich die Befunde von WISLOCKI und KING bestätigen sollten, würde auch dieser Weg in Fortfall kommen und die Neurokrinie wiederum sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, obwohl die anatomischen Unterlagen für diesen Wanderungsprozeß, der sonst in der menschlichen Physiologie nicht seinesgleichen hat, sehr schwach sind.

### III. Physiologische Vorbemerkung.

Den Anstoß zur Erforschung der Physiologie der Hypophyse gab die Entdeckung der Akromegalie durch PIERRE MARIE im Jahre 1886. PIERRE MARIE führte diese Erkrankung auf einen Unterfunktionszustand der Hypophyse zurück. Wenn diese These von MARIE richtig war, so mußte es durch Exstirpation der Hypophyse gelingen, dieses Krankheitsbild beim Tier experimentell zu erzeugen. HORSLEY (1886) war der erste, der diesen Versuch unternahm. Die erheblichen technischen Schwierigkeiten hatten zur Folge, daß beim Warmblütler wirklich einwandfreie Resultate erst von BIEDL, CUSHING und ASCHNER erzielt wurden. Die Untersucher hat später weitgehend die Frage beschäftigt, ob die Hypophyse ein lebenswichtiges Organ ist oder nicht. Den ersten Experimentatoren gingen alle Versuchstiere innerhalb relativ kurzer Frist ein. ASCHNER war der erste, dem es gelang, Hunde bis zu Jahren nach Hypophysenexstirpation am Leben zu erhalten. Er betont wohl zu Recht, daß die abweichenden Resultate anderer darauf beruhen, daß bei ihren Operationen die Zwischenhirnbasis mehr oder weniger stark mit verletzt wurde. Die Frage der Lebenswichtigkeit der Hypophyse läßt sich heute wie folgt beantworten:

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es vielfach gelungen ist, Versuchstiere (Hund, Katze, Ratte) nach völliger Entfernung der Hypophyse mehrere Jahre am Leben zu erhalten. Andererseits ist es aber sicher, daß völliger Schwund des Hypophysenvorderlappens beim Menschen, wie uns SIMMONDS (1914) gezeigt hat, einen unaufhaltsam zum Tode führenden schweren kachektischen Zustand zur Folge haben kann. Man hat aber auch beim Menschen gelegentlich Tumoren oder Cysten beobachtet, die die Hypophyse nahezu vollständig zerstören, ohne daß sich das Bild der Kachexie entwickelte.

Die moderne Forschung, die sich bemüht, die Hypophysenhormone in ihre einzelnen Komponenten aufzuspalten, hat gezeigt, daß es wohl kein Hormon der Hypophyse gibt, von dem wir sagen können, daß es „lebenswichtig“ ist. Die Hauptaufgabe der Hypophyse im Zusammenwirken mit den Zwischenhirnzentren ist die Regulation des endokrinen Systems und des Stoffwechsels. Der Fortfall der Hypophyse bewirkt eine schwere Störung der Korrelationen



im endokrinen System. Die fördernden und hemmenden Impulse von seiten der Hypophyse fallen fort. Der normale Ablauf des Wasser-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsels ist gestört. Diese Regulationsstörungen können so hochgradig werden, daß sie mit dem Leben nicht mehr vereinbar sind. Nicht der Fortfall der Hypophyse hat den Tod zur Folge, sondern erst die durch den hypophysären Ausfall ausgelösten, tiefgreifenden Änderungen in der Tätigkeit des gesamten endokrinen Systems.

Die nach Hypophysenentfernung beim Säugetier beobachteten Ausfallserscheinungen sind besonders deutlich, wenn die Hypophyse beim jugendlichen Tier entfernt wird. Die Folge ist ein Stillstand des Wachstums, ein Offenbleiben der Epiphysenfugen, ein rauhes Haarkleid, mangelhafte Sexualentwicklung und niedriger Grundumsatz. Histologisch findet sich eine Atrophie der gesamten innersekretorischen Drüsen. Beim erwachsenen Tier zeigt sich dasselbe Bild mit Ausnahme der Wachstumsstörung. Die nach Hypophysektomie beobachtete Polyurie und Fettsucht ist zum Teil durch Verletzungen des Hypophysenstiels und der Hirnbasis bedingt. Die Frage liegt nahe, warum nach völliger Entfernung der Hypophyse sich nicht eine Kachexie entwickelt, wie sie bei den ersten Exstirpationsversuchen von BIEDL und CUSHING beobachtet wurde.

Beim Tier tritt nach neueren Erfahrungen die Kachexie nur auf, wenn die Mittelhirnbasis bei der Operation verletzt wurde. Findet eine derartige Verletzung nicht statt, so bleiben die Tiere über Jahre lebensfähig. Es stellt sich offenbar ein neuer Gleichgewichtszustand im innersekretorischen System und eine vikariierende Hormonproduktion in der restlichen Pars tuberalis evtl. auch im Zwischenhirn selbst ein. TRENDLENBURG und SATO haben bei hypophysektomierten Hunden bereits wenige Tage nach der Operation das anti-diuretische Hormon im Liquor und Zwischenhirn wieder nachweisen können. Bei dem Menschen führt die völlige Zerstörung des Hypophysenvorderlappens fast ausnahmslos zu dem Bilde der schweren Kachexie. Die anatomischen Differenzen im Bau der Hypophyse und des Zwischenhirns erklären das differierende Verhalten von Mensch und Laboratoriumstier zur Genüge.

**Die Hypophysenhormone.** Nachdem 1921 LONG und EVANS das erste Hypophysenhormon — das Wachstumshormon — und 1927 ASCHHEIM und ZONDEK das von ihnen als Prolan bezeichnete Hormon fanden, hat die Experimentalforschung der letzten Jahre eine Gesamtzahl von 19 verschiedenen Hypophysenwirkstoffen gefunden. Zur besseren Übersicht sollen diese Hormone hier zunächst in einer Tabelle mit Angaben der Funktion folgen.

In dieser Tabelle ist eine Einteilung der Hypophysenhormone getroffen worden nach dem Ort, in dem sie sich bei Extraktion in größter Menge finden, so wie es bisher allgemein üblich war. Wir können unter den Vorderlappenhormonen heute zwei Gruppen unterscheiden. Die erste Gruppe dient den Korrelationen des Stoffwechsels. Diese vollziehen sich, wie später noch auszuführen sein wird, in enger Wechselwirkung mit den vegetativen Zentren des Zwischenhirns. Das Wachstumshormon, dessen selbständige Existenz kürzlich von RIDDLE und Mitarbeitern angezweifelt wurde, macht in der Einordnung etwas Schwierigkeit. Ich habe es mit zu der Gruppe der Stoffwechselhormone gestellt, da Stoffwechselvorgänge mit dem Wachstum eng verbunden sind. Die zweite Gruppe der Vorderlappenhormone sind die *glandotropen Hormone*. Eine Trennung von den Stoffwechselhormonen ist gerechtfertigt, da sie in vieler Hinsicht übereinstimmende Eigenschaften aufweisen. Sie stimulieren nur die Tätigkeit der übrigen endokrinen Drüsen. Mit Ausnahme der Thymus- und Zirbeldrüse, deren endokrine Funktion auch heute noch nicht absolut sicher ist, kennen wir jetzt im Hypophysenvorderlappen für jede Inkretdrüse ein Hormon, das spezifisch auf diese Drüse eingestellt ist und deren Tätigkeit

Tabelle 1.

Hormon	Autoren	Funktion	Bildungsort und Vorkommen
<i>1. Vorderlappen.</i>			
<i>a) Stoffwechselhormone.</i>			
1. Wachstums-hormon	EVANS und LONG (1921)	Wachstumsförderung. Bei Überproduktion Akromegalie bzw. Riesenwuchs. Bei Mangel Zwergwuchs	Eosinophile Zellen des Vorderlappens
2. Stoffe, die den Kohlehydrat-stoffwechsel regulieren			
a) Diabetogenes Prinzip	HOUSSAY und Mitarbeiter (1929)	Nach mehrtägiger Verabfolgung Blutzuckeranstieg; durch dauernde Gabe (bis zu 1 Jahr) Diabetes	Nichts bekannt
b) Kohlehydrat-stoffwechsel-hormon	Nach ANSELMINO und HOFFMANN (1931)	Kurzdauernder Blutzuckeranstieg und Verminderung des Leberglykogens. Soll beim Diabetiker vermehrt vorkommen (1935)	
c) Kontrainsu-läres Hormon	LUCKE (1932)	Wirkt antagonistisch zum Insulin durch Stimulierung der Nebennieren	Eosinophile Zellen?
3. Stoffe, die den Fettstoffwech-sel regulieren			
a) Lipoitrin	RAAB (1925)	Senkung des Blutfettes zentraler Angriffspunkt	Kommt in Vorder-lappen- wie in Hinterlappenextrakten vor, ebenso im Zwischenhirn und Liquor
b) Fettstoff-wechselhor-mon	ANSELMINO und HOFFMANN (1931)	Steigerung der Blutketonkörper und der Ketonausscheidung. Erhöhung der ungesättigten Fettsäuren der Leber. Soll beim Diabetes vermehrt vorhanden sein (1935)	
<i>b) Glandotrope Hormone.</i>			
4. Gonadotrope Hormone	EVANS und LONG (1921)	Langdauernde Zufuhr von Hypophysenvorderlappen-extrakten führt zur Gelbkörperbildung	Basophile Zellen des Vorderlappens
a) Follikelreifungshormon (Prolan A)		Follikelreifung beim weiblichen und Spermatogenese beim männlichen infantilen Tier	
b) Luteinisierungshormon (Prolan B)	ZONDEK und ASCHHEIM (1927)	Gelbkörperbildung beim weiblichen und Vermehrung der Zwischenzellen des Hodens beim männlichen Tier	Schwangerenarnharn, Placenta (mit Hypophysenvorderlappen nicht ganz identisch)
5. Thyreotropes Hormon	LOEB und ARON, UHLENHUT (1929)	Basedowifizierung der Schilddrüse. Steigerung des O <sub>2</sub> -Verbrauches infolge Aktivierung der Schilddrüse	Eosinophile Zellen?

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Hormon	Autoren	Funktion	Bildungs- ort und Vorkommen
6. Adrenotrope Hormone	COLIP, ANDERSON und THOMSON (1933)	Vergrößerung der Neben- nierenrinde	Basophile Zellen?
a) Corticotropes Hormon	ANSELMINO, HOFF- MANN und HEROLD (1933)	Verbreiterung der Neben- nierenrinde. Von JORES im Blut von Hochdruckkranken vermehrt gefunden (1936)	
b) Adrenaltropes Hormon	ANSELMINO, HE- ROLD und HOFF- MANN (1934)	Vermehrte Vakuolenbildung und verminderte Chromier- barkeit des Nebennieren- markes als Zeichen einer Adrenalinausschüttung	
7. Parathyreo- tropes Hormon	ANSELMINO, HOFF- MANN und HEROLD (1934)	Vergrößerung der Epithel- körperchen. Erhöhung des Kalkspiegels infolge Aus- schüttung des Parathor- mons	Unbekannt
8. Pankreatropes Hormon	ANSELMINO, HEROLD und HOFF- MANN (1933)	Vergrößerung der Inseln des Pankreas. Blutzuckersenk- ung infolge Insulinaus- schüttung	Unbekannt
9. Prolaktin	RIDDLE und Mitarbeiter (1932)	Vermehrte Milchsekretion der durch Follikulin auf- gebauten Milchdrüse. Auch beim Menschen erfolgreich angewandt	Unbekannt
<i>2. Zwischenlappen.</i>			
10. Pigmenthor- mone			
a) Melanopho- renhormon	HOGGEN und WINTON (1921)	Die Ausbreitung der Melano- phoren des Frosches hängt mit einem Hypophysen- hormon zusammen	Beim Tier Zwi- schenlappen.
	A. JORES, DIETEL (1933)	Isolierung des Hormons. Beschleunigung der Dunkel- adaptation beim Menschen. Wanderung des Netzhaut- pigmentes bei niederen Tieren	Beim Menschen basophile Zellen des Vorderlappens
b) Intermedin	ZONDEK und KROHN (1932)	Ausbreitung der Erythro- phoren der Elritze	Identität beider Hormone fraglich Kommt im Liquor und Zwischen- hirn vor
<i>3. Hinterlappen.</i>			
Hinterlappen- hormone	SCHÄFER (1895)	Blutdrucksteigerung	Hinterlappen
	MAGNUS und SCHÄFER (1901)	Diureseförderung (am narkotisierten Tier)	
	DALE (1908) V. D. VELDEN (1913)	Kontraktion des Uterus Diuresehemmung beim Dia- betes insipidus-Kranken wie beim normalen Menschen Förderung der Chloraus- scheidung	
11. Oxytocin	KAMM und Mit- arbeiter (1928)	Chemische Trennung in den Uterus und blutdruckwirk- samen Anteil	Kommen im Li- quor und Zwi- schenhirn vor
12. Vasopressin			
13. Adiuretin	BÖTTGER (1935)	Isolierung des die Diurese und Kochsalzausscheidung fördernden Anteils	



anregt. Die Hormone werden auf dem Blutwege zu diesen Drüsen transportiert. Das ist z. B. für das thyreotrope Hormon erwiesen. Auch die völlig entnervte wie die in die Bauchhaut implantierte Schilddrüse spricht auf das Hormon an (MARINE und ROSEN). Auch in vitro läßt sich eine Steigerung der Oxydation von überlebender Schilddrüsensubstanz durch das Hormon nachweisen (LÖSER, KREBS und EITEL). Nach Exstirpation der Erfolgsorgane bleibt jede Wirkung der Hormone aus. Die Existenz des Erfolgsorgans wie ein gewisser Reifungszustand sind Voraussetzung der Wirkungen. Bei länger dauernder Verabfolgung dieser Hormone erreicht im Tierversuch die Steigerung der Tätigkeit der Erfolgsdrüse einen gewissen Höhepunkt, um dann langsam wieder abzusinken. Es folgt dann ein Zustand, in dem das Erfolgsorgan in seiner Funktion abgeschwächt ist und auch auf erhöhte Hormonzufuhr nicht mehr anspricht. COLLIP hat in dem Blut solcher Versuchstiere Substanzen gefunden, die in der Lage sind, auch andere Tiere vor den Wirkungen des betreffenden Hormons zu schützen. COLLIP spricht von „*Antihormonen*“. Über die Bildungsstätte und die Natur dieser Antihormone ist noch wenig bekannt. Diese immun-biologischen Vorgänge sind für das gonadotrope und thyreotrope Hormon nachgewiesen, so daß der Analogieschluß auch für die übrigen glandotropen Hormone wohl Berechtigung hat.

Neuere Arbeiten lassen jedoch erkennen, daß es sich bei diesen Antihormonen wahrscheinlich nur um eine Immunität gegen fremdes Eiweiß handelt. EICHBAUM und KINDERMANN fanden, daß die Bildung des Antihormons sich nur gegen einen Begleitstoff des Hormons, der sich allerdings zur Zeit noch nicht von diesem abtrennen läßt, richtet. TWOMBLY injizierte bei Kaninchen ein mehrere Jahre altes gonadotropes Hormon, das selbst keine gonadotrope Wirkung mehr auslöste, und fand auch bei diesen Tieren Bildung des Antihormons. Er untersuchte weiter das Blut von 3 Patientinnen, die bis zur Dauer eines Jahres mit gonadotropem Hormon behandelt waren und konnte bei ihnen die Existenz derartiger Antihormone nicht feststellen. Auch in den sehr interessanten Parabioseversuchen von DU SHANE, LEVINE, PFEIFFER und WITSCHI sowie von MARTINS ließ sich die Bildung von Antikörpern nicht nachweisen. Die Versuchsanordnung der Autoren war so getroffen, daß einer der Partner der parabiotischen Tiere hypophysektomiert, der andere kastriert war. Die durch die Kastration ausgelöste Mehrproduktion an gonadotropem Hormon des einen Partners läßt sich durch seine Wirkung auf die intakten Keimdrüsen des hypophysektomierten Partners nachweisen. Noch nach einem Jahr befanden sich die Keimdrüsen dieses Tieres im Zustand erhöhter Aktivität. Arteigene Hormone lösen also die Bildung von Antihormonen nicht aus.

Die Trennung zwischen Stoffwechselhormonen und glandotropen Hormonen läßt sich nicht scharf durchführen und befriedigt vom klinischen Gesichtspunkt aus in mancher Hinsicht nicht. Auch diese Hormone haben selbstverständlich dadurch, daß sie andere Inkretdrüsen (Schilddrüsen Nebennieren, Inselzellen) in ihrer Tätigkeit stimulieren, einen Einfluß auf den Stoffwechsel.

Obwohl beim Menschen von der Existenz eines selbständigen Zwischenlappens nicht mehr gesprochen werden kann, habe ich in der 2. Hauptgruppe als *Zwischenlappenhormone* das Intermedin und das Melanophorenhormon aufgeführt. Beim Tier ist ihre Bildung im Zwischenlappen durch zahlreiche Untersuchungen erwiesen (P. E. SMITH und Beobachtungen von BEYER an einem Frosch, bei dem durch einen Parasiten isoliert der Zwischenlappen zerstört war). Beim Menschen scheinen die basophilen Vorderlappenzellen die Bildungsstätte für das Melanophorenhormon zu sein (ROTH, A. JORES und GLOGENER). Die Frage, ob wir es auch hier mit 2 verschiedenen Hormonen, dem von ZONDEK und KROHN beschriebenen Intermedin, das vorzugsweise auf die Erythrophoren der Elritze einwirkt, und dem Melanophorenhormon zu tun haben, ist noch nicht entschieden. Es gibt eine Reihe von Befunden (A. JORES und LENNSEN, A. JORES und WILL), die für eine Verschiedenheit sprechen. BÖTTGER hat jedoch kürzlich über Untersuchungen berichtet, die wieder mehr die

Vorstellung eines einheitlichen Stoffes stützen. In eigenen darauf gerichteten Untersuchungen, die noch nicht veröffentlicht sind, kann ich die Befunde von BÖTTGER nicht bestätigen. Über die Funktion des Hormons beim Menschen ist noch wenig bekannt. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß es in der Lage ist, beim Menschen die Adaptationsgeschwindigkeit des Auges zu beschleunigen. Diese Befunde sind von BUSCHKE nicht bestätigt worden, doch ist es mir jetzt in noch nicht veröffentlichten Versuchen gelungen, mit gereinigter Hormonlösung diesen Effekt wieder zu reproduzieren. Bei denjenigen Tieren, bei denen mit der Anpassung des Sehorgans an die Dunkelheit eine Pigmentwanderung verbunden ist, wird die Wanderung zur Dunkelstellung, wie A. JÖRES und CÄSAR zeigten, durch das Melanophorenhormon bewirkt.

Die *Wirkungen der Hinterlappenextrakte* sind schon am längsten bekannt. SCHÄFER und Mitarbeiter fanden 1895 die blutdrucksteigernde Wirkung. OTT, SCOTT, DALE sowie von FRANKL-HOCHWART und FRÖHLICH stellten 1908 unabhängig voneinander die Wirkung auf den Uterus fest. MAGNUS und SCHÄFER fanden eine Förderung der Diurese. Spätere Beobachtungen zeigten, daß die Extrakte am nicht narkotisierten Tier diuresehemmend, am narkotisierten Tier diuresefördernd wirken. Obwohl heute die Trennung der Hinterlappenextrakte in 3 Komponenten gelungen ist, zeigen die 3 Hormone doch eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften. Ein Hauptangriffspunkt ist die glatte Muskulatur. Sie bewirken eine Tonussteigerung der Capillaren des Uterus, des Darmes, der Gallenblase und der Ureteren.

Die Trennung in 2 Fraktionen,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hypophamin, ist zuerst KAMM und Mitarbeitern gelungen. Die  $\alpha$ -Fraktion enthält den uteruswirksamen Anteil, Oxytocin genannt, die  $\beta$ -Fraktion den blutdrucksteigernden und diuresehemmenden, Vasopressin genannt. STEHLE gelang einige Jahre später ebenfalls die Trennung in 2 Fraktionen in einem anderen Verfahren. Wie er mit seinen Mitarbeitern zeigte, gleichen sich die mit den beiden Verfahren gewonnenen Fraktionen in ihren Wirkungen durchaus. Nachdem schon vorher eine Reihe von Befunden für eine Verschiedenheit zwischen dem Vasopressin und seiner diuresehemmenden Komponente sprachen, hat BÖTTGER jetzt letztere ebenfalls abgetrennt und bezeichnet diese als Adiuretin.

Die *chemische Konstitution* ist von keinem der Hypophysenhormone bekannt. In großen Zügen läßt sich über ihre chemischen Eigenschaften das Folgende sagen. Die Vorderlappenhormone sind fast alle hitzeunbeständig (mit Ausnahme des corticotropen Hormons) und finden sich in schwach alkalischen Auszügen. In bezug auf ihre Ultrafiltrierbarkeit wie ihre Fällbarkeit mit Alkohol und ihre Adsorbierbarkeit liegen Unterschiede vor, die im wesentlichen zu ihrer Trennung geführt haben. Das Pigmenthormon unterscheidet sich von den übrigen durch seine große Stabilität. Es ist hitzebeständig und gegenüber Säuren und Alkali resistent. Es ist wie die Gruppe der Hinterlappenhormone leicht adsorbierbar. Mit diesen teilt es die Eigentümlichkeit, daß es durch ultraviolettes Licht zerstört wird. Die Hinterlappenhormone sind hitzebeständig. Sie lassen sich am besten durch schwach saure Auszüge gewinnen. Gegenüber Alkali sind sie in hohem Maße empfindlich.

Es ist heute noch keine Tatsache bekannt, die es rechtfertigt, die in der Tabelle aufgeführten 19 verschiedenen Wirkstoffe miteinander zu identifizieren. Trotzdem kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die Hypophyse, in der wir nur 3 verschiedene Zellarten unterscheiden, kaum in der Lage sein wird, diese 19 verschiedenen Hormone zu produzieren. Zunächst ist es naheliegend, sich hier die Frage vorzulegen, ob nicht ursprünglich chemisch einheitliche Körper vorliegen, die erst durch unsere Maßnahmen und Trennungsvorgänge verändert werden. Diese Frage ist um so mehr berechtigt, als wir durch die Hormonforschung auf dem Gebiet der Sexualhormone oder auch auf dem der Auxine, gelernt haben, daß die Hormonwirkungen nicht unbedingt spezifisch und nicht an eine bestimmte chemische Konstitution gebunden sind. So ist es mir z. B. zweifelhaft, ob die Hypophyse wirklich 3 verschiedene Hinterlappenhormone produziert. Auch ABEL vertritt diesen Standpunkt und glaubt an einen einheitlichen Körper mit polypeptidartigen Bindungen. Es ist immerhin auffallend, daß das Mengenverhältnis, in dem sich die 3 Komponenten

in den tierischen Hypophysen finden, immer ganz konstant bleibt, auch wenn Maßnahmen getroffen werden, die den Gehalt ändern. Eine wirklich restlose Trennung der oxytocischen von der vasopressorischen Komponente ist weder KAMM noch STEHLE gelungen. STEHLE spricht schon die Vermutung aus, daß die restliche Blutdruckwirkung der oxytocischen Fraktion eine unspezifische ist. Eine weitere Möglichkeit zur Lösung des Widerspruches ist die Annahme, daß die Hypophyse gewisse Vorstufen der Hormone produziert, die am Ort ihrer Wirksamkeit oder vielleicht auch bei ihrer eventuellen Wanderung durch Hinterlappen und Hypophysenstiel zu den vegetativen Zentren in die einzeln wirksamen Komponente aufgespalten werden. COLLIN, J. BAUER u. a. haben sich für diese Möglichkeit ausgesprochen. Ich konnte für das Melanophorenhormon zeigen, daß es in der Tat derartige Vorstufen gibt. Wenn man die Hypophyse eines Tieres, das sich im Dunklen aufgehalten hat, mit wässriger oder schwachsaurer Lösung extrahiert, so findet man mit diesem Extrakt kaum noch eine Melanophorenwirkung. Behandelt man diesen Extrakt mit Alkali, - so steigt die Melanophorenwirkung um etwa das Zehnfache an und übersteigt auch diejenige, die ein Extrakt aus der Hypophyse eines Helltieres unter denselben Bedingungen gewonnenen erreicht. Die Alkalibehandlung aktiviert also das Melanophorenhormon. Zu einer derartigen Aktivierung ist, wie ich gemeinsam mit WILL zeigen konnte, auch das menschliche Blut in der Lage.

Die Tatsache, daß alle hypophysären Erkrankungen auf die Störung der Produktion nicht nur eines, sondern fast immer mehrerer Hormone hinweisen, spricht eindeutig dafür, daß die Hypophysenhormone in irgendeiner Form aneinander gekoppelt sind. Die beiden Krankheitsbilder des eosinophilen und des basophilen Adenoms geben Fingerzeige für derartige Koppelungen. Aus derartigen Beobachtungen lassen sich weitgehendere Schlüsse ziehen als aus zahlreichen Tierversuchen. Das eosinophile Adenom führt zu dem Krankheitsbild der Akromegalie. Es beruht auf einer Überproduktion an Wachstumshormon und wir sehen häufig Koppelungen mit Basedow und Diabetes. Das thyreotrope und die den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussenden Hormone müssen also mit der Bildung des Wachstumshormons in irgendeiner Form zusammenhängen. Bei dem basophilen Adenom findet sich immer eine schwere Störung des Fettstoffwechsels, eine genitale Dysfunktion und eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde. Wir dürfen also schließen, daß die den Fettstoffwechsel regulierenden Hormone mit den adrenotropen und gonadotropen Hormonen gekoppelt sind.

Diese Betrachtung leitet zu der weiteren Frage der *Bildungsstätte der Hormone* über. Auch hierüber läßt sich einstweilen noch sehr wenig aussagen. Sicher ist bis jetzt die Bildung des Wachstumshormons in den eosinophilen Zellen, sehr wahrscheinlich diejenige des gonadotropen Hormons in den basophilen. Außerdem wird in diesen Zellen beim Menschen das Melanophorenhormon gebildet. Über die Bildungsorte der übrigen Vorderlappenhormone läßt sich Sicheres zur Zeit noch nicht aussagen. Die vielfach vertretene Meinung, daß im tierischen Organismus der Zwischenlappen die Bildungsstätte der Hinterlappenhormone ist, ist keineswegs sicher, sondern im Gegenteil sehr zweifelhaft. Beim Menschen liegen infolge des Fehlens des Zwischenlappens die Dinge noch komplizierter. Wenig Autoren können sich zu der Annahme entschließen, daß das überwiegend glöse Hinterlappengewebe in der Lage sein sollte, Hormone zu bilden. Sie sprechen daher die eingewanderten basophilen Zellen als die Bildungsstätte der Hinterlappenhormone an (BERBLINGER, CUSHING u. a.). Die neueren Arbeiten amerikanischer Autoren (GELING und LEWIS sowie ANDERSON und HAYMAKER) über Gewebstransplantate scheinen diese Frage einer Klärung zuzuführen. Gewebstransplantate des Zwischenlappens enthalten nur



Melanophorenhormon, diejenigen des Hinterlappens entfalten die Hinterlappenwirkungen. Danach müßten wir unsere Vorstellungen über die Hormonbildung in bezug auf den Hinterlappen doch etwas revidieren und annehmen, daß das Hinterlappengewebe in der Lage ist, die entsprechenden Hormone selbst zu produzieren.

Die kurze Besprechung der Physiologie der Hypophyse kann nicht abgeschlossen werden, ohne auf den für die Klinik so wichtigen Punkt der *Beziehungen zu den Zwischenhirnzentren* einzugehen. In dem ersten Abschnitt ist bereits darauf hingewiesen, daß der Nachweis der Hinterlappenhormone im Liquor wie in den Zwischenhirnzentren der anatomischen Forschung den Weg gewiesen hat (s. S. 269). Diese Befunde weisen eindeutig darauf hin, daß diesen Hormonen in jenen Regionen auch eine Funktion zukommen muß. Die Befunde von SCHARRER und GAUPP, sowie neuerdings von PETERS lassen daran denken, daß eine Bildung zum Teil auch in den Zwischenhirnzentren selbst möglich ist. Doch wird man in der Annahme nicht fehlgehen, daß sie auf dem Wege der Neurokrinie oder auf dem Blutwege von der Hypophyse dorthin gelangen.

Experiment und Klinik haben gezeigt, daß das Zusammenspiel Hypophyse Zwischenhirn für die Regulation der Stoffwechselvorgänge von Bedeutung ist. Stoffwechselstörungen hypophysärer Natur können entstehen, wenn die experimentelle Läsion oder die krankhaften Prozesse ihren Sitz in der Hypophyse, in den Zentren oder auf dem Wege zwischen Hypophyse und Zentren haben. Die Abhängigkeit ist eine gegenseitige. Die Zentren benötigen den Reiz durch die Hormone, und die Hypophyse bedarf einer nervösen Stimulierung durch die Zentren. Aus Gründen, die sich unserer Kenntnis völlig entziehen, braucht jedoch bei den obenerwähnten Läsionen eine Stoffwechselstörung nicht mit Notwendigkeit zu entstehen und unklar bleibt auch, aus welchem Grunde sich bei für unsere Begriffe völlig gleicher anatomischer Lokalisation das eine Mal eine Polyurie, das andere Mal eine Fettsucht entwickelt. So wichtig auch die experimentelle Forschung in der Erkennung der Zusammenhänge ist, so ergeben sich doch auch mancherlei Widersprüche zu den klinischen Beobachtungen. Beim Menschen führt z. B. die Zerstörung des Hypophysenhinterlappens mit großer Regelmäßigkeit zu einer Polyurie, bei unseren Laboratoriumstieren ist die Entfernung des Hinterlappens fast immer ohne jede Folgen. Es wird allzuoft verkannt, daß zwischen Mensch und Laboratoriumstieren in dem Hypophysenzwischenhirnsystem anatomische und funktionelle Unterschiede bestehen.

In den Beziehungen zum Zwischenhirn spielen neben den Stoffwechselhormonen des Vorderlappens die Hinterlappenhormone die wichtigste Rolle. Bei intraventrikulärer Injektion ist ihre Wirkung um ein Vielfaches stärker als bei intravenöser (HELLER). Die interessanten Beobachtungen von CUSHING über die Wirkung von Hinterlappenextrakten nach intraventrikulärer Injektion beim Menschen lassen vermuten, daß ein Hauptangriffspunkt an den parasympathischen Zentren gelegen ist. Er beobachtete bei seinen Kranken nach der Injektion starken Schweißausbruch, Temperaturabfall und Erbrechen. Die Wirkung glich völlig der des Pilocarpins und ließ sich durch Atropin aufheben. Beim Kaninchen fand ich einen starken Temperaturabfall nach intraventrikulärer Injektion des Melanophorenhormons. Die alte Hypothese eines überwiegend parasympathischen Angriffspunktes der Hinterlappenhormone hat durch diese Befunde eine neue Stütze erfahren. Die Wirkung der Hinterlappenextrakte deckt sich jedoch nicht völlig mit denen parasympathischer Zentren. Manche Zentren des Zwischenhirns lassen sich nicht scharf in sympathisch und parasympathisch trennen. Daher ist das Gesamtbild der zentralen Wirkungen der

Hinterlappenhormone nicht derart rein, wie wir es von den Beziehungen des Adrenalins zu dem Sympathicus her kennen.

Die Frage, wie weit die Wechselwirkungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn auch für die glandotropen Hormone von Bedeutung ist, ist heute nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Es gibt eine kleine Zahl von Befunden, die für die Existenz von nervösen Zentren auch für diese Hormongruppe spricht. So ist z. B. ein Sexualzentrum von einer Reihe von Autoren angenommen worden. HOHLWEG und JUNKMANN fanden, daß sich in einem Hypophysentransplantat beim kastrierten Tier keine Kastrationszellen entwickeln. Sie schlossen, daß für die Wirkungen der Sexualhormone auf die Hypophyse die Vermittlung eines übergeordneten Sexualzentrums notwendig ist. SUNDER-PLASSMANN hat darüber berichtet, daß das thyreotrope Hormon nicht mehr wirkt, wenn das Zwischenhirn durch Koagulation zerstört worden ist. Diesen wenigen Angaben, die für die Bedeutung der Zwischenhirnzentren für die Wirkung und Produktion der glandotropen Hormone ins Feld geführt werden können, stehen allerdings die klaren an anderer Stelle erwähnten Befunde gegenüber, die die unmittelbare Wirkung der glandotropen Hormone ohne Vermittlung des Nervensystems oder der Zentren beweisen.

## IV. Allgemeine Symptomatologie.

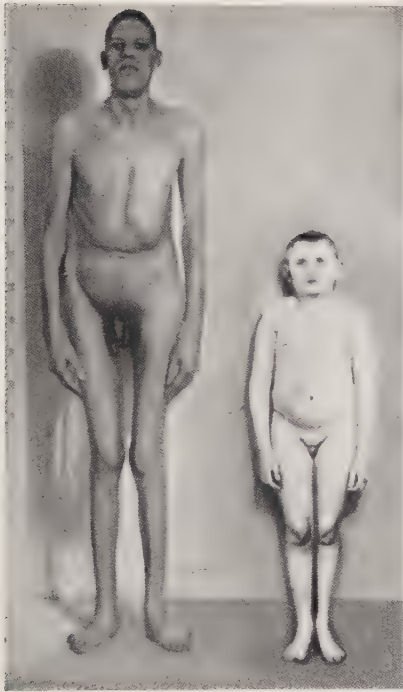
### 1. Regulationsstörungen des Stoffwechsels.

#### a) Störungen des Wachstums.

**Physiologische Vorbemerkung.** Die ersten erfolgreich durchgeführten Hypophysenexstirpationsversuche am jugendlichen Tier von ASCHNER lassen als markantes Symptom eine deutliche Hemmung des Wachstums erkennen. Die Epiphysenfugen blieben bei diesen Tieren offen. Im Jahre 1921 erzielten LONG und EVANS durch Injektion eines schwach alkalischen Vorderlappenextraktes eine Wachstumsförderung bei der Ratte. Der wirksame Stoff ist in der folgenden Zeit in dem Laboratorium von EVANS gemeinsam mit seinen Mitarbeitern sehr eingehend studiert worden, er wird als das „Wachstumshormon“ bezeichnet. Bei hypophysektomierten Tieren läßt sich durch die Zufuhr dieses Hormons die Wachstums hemmung völlig ausgleichen, ja sogar ein vermehrtes Wachstum erzielen. PUTNAM, BENEDICT und TEEL sowie EVANS und seinen Mitarbeitern gelang beim Hund durch langdauernde Zufuhr des Wachstumshormons die Erzeugung einer typischen Akromegalie. Neben den charakteristischen Änderungen des Gesichts und der Pfoten zeigten die Tiere eine allgemeine Größenzunahme, wulstige Haut und eine Splanchnomegalie.

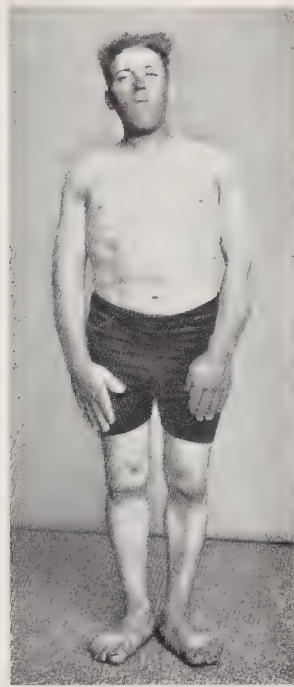
**Chemie.** Das Wachstumshormon wird durch schwach alkalische Extraktion aus Hypophysenpulver gewonnen. Es läßt sich aus dieser Lösung durch Aceton und durch 50% Alkohol fällen. Das Trockenpulver ist beständig. Das Hormon ist hitzelabil und gegen Säuren, auch in höheren Konzentrationen, beständig. Es besitzt die Eigenschaften eines Eiweißkörpers. Es ist nicht dialysabel. Bei oraler Verabreichung wird es zerstört. Es wird in den eosinophilen Vorderlappenzellen gebildet.

Die Frage des Angriffspunktes und des Wirkungsmechanismus ist vielfach studiert worden. Zunächst fiel eine starke Förderung des Sauerstoffverbrauches auf, und es erhob sich die Frage, ob die Wachstumswirkung nur eine Folge der Stimulierung der Schilddrüse ist. Heute wissen wir, daß diese Förderung des Grundumsatzes auf einer Verunreinigung der verwandten Extrakte mit thyreotropem Hormon beruht hat. MARGITAY-BECHT und BINDER zeigten, daß das Hormon auch am schilddrüsenlosen Tier wirkt. TARGOW stellte fest, daß die Anwesenheit der Keimdrüse nicht erforderlich ist. Die Trennung von allen uns bekannten Hypophysenvorderlappenhormonen ist EVANS und seinen Mitarbeitern



a

b



c



d



e

Abb. 3a—e. Wachstumsstörungen hypophysärer Genese. a Riesenwuchs, b Zwergwuchs, c Akromegalie, d Akromikrie (nach ROSENSTERN), e Arachnodaktylie (nach BROCK).



heute gelungen. Das gereinigte Hormon bewirkt nur noch eine sehr geringfügige Steigerung des  $O_2$ -Verbrauches (MARGITAY-BECHT und BINDER).

Das Hormon baut in erster Linie Eiweiß an. EVANS fand ein Absinken des Rest-N bei gleichbleibender Harnsäure, GAEBLER einen Rückgang der N-Ausscheidung im Harn. REISS, SCHWARZ und FLEISCHMANN bestätigen diese Befunde und stellten ein Absinken des Blutarginins als Ausdruck des Eiweißanbaues fest. SCHAFFER sowie NILSON und PALMER fanden unter der Wirkung des Hormons eine bessere Futterausnutzung.

Der Angriffspunkt am Skeletsystem erfolgt in der Verknöcherungszone des Knorpels (ASCHNER). SILBERBERG beobachtete beim normalen Tier nach Zufuhr des Hormons ein verstärktes Knochenwachstum mit vorzeitiger Ossifikation der Epiphysen.



Abb. 4a. Hände bei hypophysären Wachstumsstörungen (jeweils mit Vergleichshand. a Prätzenhand bei Akromegalie (nach CURSCHMANN).

Sehr interessant sind die Befunde bei dem erblichen Zwergwuchs der Maus. Bei diesen Tieren besteht eine Atrophie des Hypophysenvorderlappens, der einen Mangel an eosinophilen Zellen aufweist. Unter den Wirkungen des Wachstumshormons läßt sich nach den Untersuchungen von KEMP der Zwergwuchs ausgleichen. Die Tiere zeigen eine Hypertrophie der Thymusdrüse und KEMP wirft die Frage auf, ob vielleicht die Wachstumswirkung der Hypophysenextrakte nur auf einer Stimulierung der Thymusdrüse beruht. BATES, LEANES und RIDDLE bezweifeln die Existenz eines einheitlichen Wachstumshormons und glauben mehr, daß es sich um die Komplexwirkung aller in dem Hypophysenvorderlappen vorhandenen Hormone handelt. Sie kamen zu diesem Schluß auf Grund der Beobachtung, daß sie die Wachstumsstörung bei zwergwüchsigen Mäusen

durch die verschiedensten Extrakte auch nach Aufkochen noch aufheben konnten.

**Klinik der hypophysären Wachstumsstörungen.** Wachstumsstörungen hypophysärer Genese, die mit einer zu starken oder mangelnden Produktion des Wachstumshormons im Zusammenhang stehen, werden in den verschiedensten Formen beobachtet. Wir kennen den Zwergwuchs, den Riesenwuchs, die Akromegalie, die Akromikrie und die Arachnodaktylie. Die Verschiedenartigkeit der klinischen Bilder (s. Abb. 3) hängt davon ab, ob die Störung während oder nach Abschluß des Wachstumsalters einsetzt. Nach den grundlegenden anatomischen Untersuchungen von ERDHEIM liegt der Angriffspunkt des Wachstumshormons beim Menschen entsprechend den Befunden am Tier an den knorpeligen Teilen des Skeletsystems. Es fördert den normalen Prozeß des Knorpelwachstums und der Verknöcherung. Die Säulenschicht, das ist die Wachstumszone des Knorpels nahe der Knochengrenze, die bei fortschreitendem Wachstum in Knochengewebe übergeführt wird, zeigt bei Überproduktion des Hormons eine verstärkte Ausbildung. Bei fehlender Hormonzufuhr schreitet der normale Verknöcherungsprozeß nicht fort, die Knorpelzone verharret im

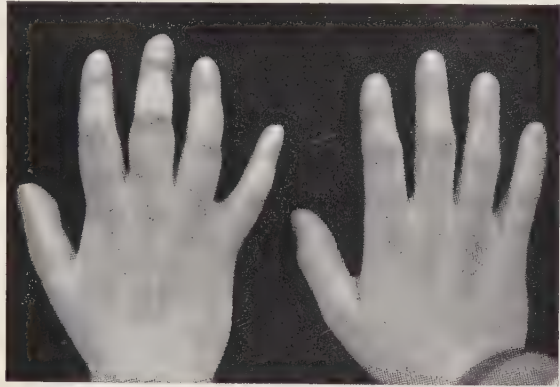
Ruhezustand. So erklärt sich die Tatsache, daß beim hypophysären Riesen wie beim hypophysären Zwerg noch offene Epiphysenfugen bestehen und mikroskopisch die Säulenschicht erhalten bleibt. Bei der Akromegalie finden wir eine starke Wucherung des Rippenknorpels, dem einzigen Knorpel, der beim Erwachsenen noch bestehen bleibt. „Der akromegale Erwachsene aber hat bloß die Rippen eines Riesen, er ist eben ein Riese nur soweit er kann“

(ERDHEIM). Außer den Knorpelveränderungen des Akromegalen findet sich noch eine starke Vermehrung des Bindegewebes. Dies läßt auf eine weitere Wirkung des Wachstumshormons auf das Mesoderm schließen (MARBURG).

Bei einer mangelnden Produktion des Wachstumshormons bei dem Erwachsenen findet sich eine Akromikrie. BRUGSCH hat diese als besonderes Krankheitsbild beschrieben.

Bei SIMMONDSScher Krankheit sind häufig kleine Hände und Füße, ein kleines Kinn und eine kleine spitze Nase erwähnt (Abb. 4). Für die Arachnodaktylie MARFANS hat BRISSON angenommen, daß sie auf einer Erkrankung der Hypophyse in der Embryonalzeit beruht. Doch ist auch heute noch trotz der Beobachtung von SCHILLING ein derartiger Zusammenhang als fraglich zu bezeichnen.

Ander Tatsache, daß die angeführten Wachstumsstörungen mit Ausnahme der Akromikrie und Arachnodaktylie mit Sicherheit mit einer verminderten bzw. vermehrten Produktion des Wachstumshormons in einem Kausalzusammenhang stehen, ist heute nicht mehr zu zweifeln. Die oben erwähnten Tierexperimente, in denen beim jugendlichen Tier Zwergwuchs und Riesenwuchs, beim Erwachsenen eine Akromegalie experimentell erzeugt wurde, schließen die Kette der Beweise. Lediglich die von FALTA als Frühakromegalie beschriebenen Fälle machen Schwierigkeiten in ihrer Einordnung.



b



c

Abb. 4b und c. Hände bei hypophysären Wachstumsstörungen (jeweils mit Vergleichshand). b Akromikrie (nach BRUGSCH). c Arachnodaktylie (nach WESTENDORFF).

## b) Störungen des Kohlehydratstoffwechsels.

**Physiologische Vorbemerkungen.** Die wichtigsten Kenntnisse über die Beziehungen der Hypophyse zum Kohlehydratstoffwechsel verdanken wir HOUSSAY und seinen Mitarbeitern. Das hypophysenlose Tier (Kaltblüter wie Warmblüter) zeigt einen niedrigen Blutzucker und im Hungerzustand eine starke Neigung zur Hypoglykämie. Die Todesursache vieler hypophysenloser Tiere ist der hypoglykämische Shock. MAHONEY hat sogar vermutet, daß die hypophysäre Kachexie nur Folge der Hypoglykämie ist. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist erhöht, die Reaktion des Blutzuckers auf Adrenalin verstärkt, ohne daß es zur Glykosurie kommt, die Toleranz gegenüber den Kohlehydraten also vermehrt. Durch länger dauernde Zufuhr (1 Jahr) eines alkalischen Vorderlappenextraktes läßt sich beim Hund einen Diabetes auslösen (HOUSSAY, EVANS u. a.). Wird beim pankreasdiabetischen Tier die Hypophyse entfernt, so geht die Glykosurie erheblich zurück, der Blutzucker wird annähernd normal, die Ketonurie und Azidose schwinden fast völlig, und es tritt wieder eine Neigung zur Hypoglykämie auf. Der Diabetes bessert sich, die Lebensdauer der Tiere ist erheblich verlängert. HOUSSAY und seine Mitarbeiter haben derartige Versuche an der Kröte und am Hund, LONG an der Katze, CORKILL und Mitarbeiter am Kaninchen ausgeführt. Durch die Hypophysenentfernung wird bei diesen Tieren die Ausnutzung der Kohlehydrate nicht verbessert, jedoch die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß stark reduziert (LONG und LUKENS). Der geringere Grad der Ketonurie kann auf einer verminderten Bildung oder besseren Verbrennung der Fette beruhen. Diese Frage ist noch nicht entschieden. Diese Wirkungen der Hypophysektomie sind die unmittelbare Folge der Hypophysenentfernung und nicht der Atrophie der Nebennierenrinde. Die Implantation der Hypophyse oder die Injektion eines Vorderlappenextraktes bewirken das erneute Auftreten der diabetischen Stoffwechselstörung.

Die Versuche einer Abtrennung der wirksamen Substanzen aus den Vorderlappengesamtextrakten haben zu mehreren Stoffen geführt, die in ihrem biologischen wie chemischen Verhalten voneinander abweichen. Diese Stoffe sind die diabetogene Substanz nach HOUSSAY, das kontrainsuläre Hormon nach LUCKE und das Kohlehydratstoffwechselhormon nach ANSELMINO und HOFFMANN.

Die diabetogene Substanz nach HOUSSAY ist in Wasser und Alkohol löslich; unlöslich in Äther, Methylalkohol, absolutem Alkohol und Aceton und nicht ultrafiltrabel. Sie wird bei 80° zerstört (HOUSSAY, BIASOTTI, RIETTI).

Die Injektion dieser Substanz bewirkt bei einem normalen Tier einen langsamen Blutzuckeranstieg, der am 6. Tage seinen Höhepunkt erreicht und dann zur Norm zurückkehrt. Gleichzeitig tritt eine Glykosurie auf. Weder Kastration noch Thyreoidektomie noch Entfernung des Nebennierenmarkes, Durchschneidung der Nervi splanchnici, Verletzung des Tuber cinereum oder völlige Entfernung der Nebennieren ändern etwas an der Wirkung (HOUSSAY und BIASOTTI, HOUSSAY und LELOIR). Der Angriffspunkt muß also unmittelbar an dem Leber- und Muskelglykogen erfolgen. Dieses zeigt nach Injektion des Extraktes eine Verminderung (HOLDEN).

ANSELMINO und HOFFMANN stellten durch Ultrafiltration bei  $p_H$  5,4 eine weitere Substanz dar, die nach der Injektion eine unmittelbare Steigerung des Blutzuckers hervorruft. Aus den Untersuchungen dieser Autoren ergibt sich, daß auch dieses Hormon das Leberglykogen sowie die gesättigten und ungesättigten Fettsäuren der Leber vermindert. Es ist im Blut nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit nachweisbar. Es unterscheidet sich von dem HOUSSAY-Prinzip durch seine raschere Wirkung.

LUCKE fand in einem Gesamtextrakt des Hypophysenvorderlappens (Präphyson) eine Substanz, die beim normalen Tier und Menschen den Blutzucker



kurzfristig erhöht. Er spricht von einem „kontrainsulären Hormon“. Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern wies er für dieses Hormon einen zentralen Angriffspunkt nach. Es bewirkt auf nervösem Wege eine Adrenalinausschüttung. Auch diese Substanz vermindert das Leberglykogen. ANSELMINO und HOFFMANN waren jedoch nicht in der Lage, die Befunde von LUCKE zu bestätigen. Sie vermuten, daß das kontrainsuläre Hormon mit der in Hinterlappenextrakten vorhandenen blutzuckersteigernd wirkenden Substanz übereinstimmt. Dies ist jedoch nicht möglich, da das kontrainsuläre Hormon hitzestabil, die in Hinterlappenextrakten vorhandene Substanz hitzestabil ist.

ANSELMINO und HOFFMANN berichten noch gemeinsam mit HEROLD über eine blutzuckersenkende Wirkung, die sie einem pankreatropen Hormon zuschreiben. Durch Ultrafiltration läßt sich auch diese Substanz abtrennen. Das pankreatrope Hormon ist nicht ultrafiltrabel. Bei der Ratte sowie bei anderen Laboratoriumstieren findet sich nach Injektion eine Vergrößerung und Neubildung der LANGERHANSschen Inseln. Es tritt eine mäßige Blutzuckersenkung auf, die beim pankreaslosen Hund ausbleibt. Die Befunde dieser Autoren wurden von BIERRING in bezug auf die Neubildung der Inseln im Pankreas und von ZUNZ und LA BARRE in bezug auf die Hypothese, daß das Hormon eine Insulinausschüttung bewirkt, bestätigt (s. S. 307).

In diesem Zusammenhang muß noch die Blutzuckerwirkung der Hinterlappenextrakte erwähnt werden. In Hypophysenhinterlappenextrakten ist eine Substanz vorhanden, die den Blutzucker beim Menschen wie Tier unmittelbar nach der Injektion um etwa 20 bis 30 mg-% erhöht. Diese Wirkung beruht nicht, wie früher zeitweilig angenommen wurde, auf einer Mobilisierung des Adrenalins, sondern auf einer unmittelbaren Wirkung auf das Leberglykogen (IMRIE, THADDEA und WALY, HÖGLER und ZELL). Nach der Mehrzahl der Autoren ist diese Substanz in der Vasopressinfraction vorhanden. Doch machte kürzlich ELSWORTH darauf aufmerksam, daß fast immer das Kaninchen als Versuchstier gewählt wurde, und daß hier die Vasopressinfraction durch die Blutdrucksteigerung unspezifisch wirkt. Beim Hund geprüft findet sich der wirksame Anteil in der Oxytocinfraction, ein Befund, der auch mit der Feststellung von MAGENTA und BRASOTTI übereinstimmt, daß das Oxytocin das Auftreten der Hypoglykämie des hypophysenlosen Hundes hindert.

Aus der Schilderung dieser Befunde ergibt sich, daß die Hypophyse mit ihren Hormonen mit Sicherheit in den Kohlehydratstoffwechsel eingreift. Der Angriffspunkt liegt zum Teil direkt an dem Leberglykogen, zum Teil erfolgt er erst durch Vermittlung der Nebennieren bzw. des Pankreas. Der gesamte Fragenkomplex der Regelung des Kohlehydratstoffwechsels durch die vegetativen Zentren kann hier nicht aufgerollt werden. Nur die Frage, wie weit diese bei der Blutzuckerwirkung der Hypophyse noch beteiligt sind, muß kurz gestreift werden. Für die Wirkung des kontrainsulären Hormons nach LUCKE ist die Existenz dieser Zentren erforderlich, für die Wirkung der übrigen Substanzen scheinbar nicht. DAWSON untersuchte die Wirkung einer Quetschung der Hypophyse am decerebrierten Tier und fand auch unter diesen Versuchsbedingungen einen Blutzuckeranstieg.

**Klinik.** Die Akromegalie geht häufig mit einem Diabetes einher. Auch der in dieser Hinsicht scheinbar normale Akromegale läßt bei Zuckerbelastung, wie in seinem Verhalten gegenüber Insulin und Adrenalin, Abweichungen von der Norm erkennen. Der Nüchternblutzucker liegt meist etwas hoch, bei Zuckerbelastung erfolgt kurzer, steiler Anstieg bis zu pathologischen Werten mit langdauernder hypoglykämischer Phase. Extrem niedrige Blutzuckerwerte werden nie erreicht (OPPENHEIMER, LUCKE). Auf Adrenalin erfolgt nur ein sehr geringfügiger Anstieg des Blutzuckers, ebenso ist der Abfall nach Insulin unbedeutend, die Toleranz gegenüber Insulin also erhöht. Der Diabetes bei Akromegalen kann sich in nichts von dem gewöhnlichen Diabetes unterscheiden, doch ist häufig ein abweichendes Verhalten beschrieben worden. Plötzlich auftretende, bis zum Koma führende Verschlechterungen sind neben völliger „Heilung“ beobachtet (LICHTWITZ, BORCHARDT). Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist heraufgesetzt, die Einstellung stößt auf größte Schwierigkeiten. ULRICH berichtet z. B. über einen Fall, der täglich 360 E. Insulin benötigte und später normoglykämisch

wurde. Dieses Verhalten hat dazu geführt, diese Form des Diabetes von dem echten Pankreasdiabetes abzutrennen (BRUGSCH), eine Auffassung, die nicht ohne Widerspruch geblieben ist (v. NOORDEN u. a.). Nachdem wir heute, insbesondere durch die Untersuchungen von ANSELMINO und HOFFMANN, die auch bei dem echten Pankreasdiabetes eine vermehrte Ausscheidung des Kohlehydratstoffwechsel- und Fettstoffwechselhormons nachweisen konnten, erkannt haben, daß auch der „echte“ Diabetes eine hypophysäre Komponente hat, kann man zwischen diesen beiden Formen keinen prinzipiellen Unterschied mehr machen. Auch die Tatsache, daß der Diabetes des Akromegalen durchaus nicht immer dieses ungewöhnliche Verhalten aufweist, verdient Berücksichtigung. Bei der CUSHINGschen Krankheit sind Glykosurien häufig, ein echter Diabetes selten (15% nach JONAS). Die Kohlehydrattoleranz ist verringert, die Empfindlichkeit gegenüber Insulin erhöht. MAINZER vergleicht diese Form des Diabetes mit dem der Fettsüchtigen im vorgeschrittenen Alter und trennt den Diabetes der Akromegalen als besondere Form ab, eine Auffassung, der ich aus den obigen Gründen nicht ganz beipflichten kann.

Bei Zwergwuchs wie SIMMONDSscher Kachexie finden wir ein der Akromegalie entgegengesetztes Verhalten (CUSHING, LICHTWITZ, KYLIN und LÜCKE). Die klinischen Befunde können am besten den oben erwähnten beim hypophysenlosen Tier an die Seite gestellt werden. Der Nüchternblutzucker ist niedrig aber noch normal, die Verträglichkeit von Kohlehydraten erhöht, die alimentäre Glykosurie tritt verzögert auf. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist stark erhöht, ebenso die gegenüber Adrenalin. Auch Neigung zur spontanen Hypoglykämie ist nicht selten.

Die erwähnten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels können noch nicht in befriedigender Weise mit den vorher angeführten experimentellen Befunden in Einklang gebracht werden. Das Verhalten bei Vorderlappeninsuffizienz gleicht weitgehend dem der hypophysenlosen Tiere. Die Erzeugung eines Diabetes beim Hund durch langdauernde Injektion des Wachstumshormons kann dem Diabetes des Akromegalen an die Seite gestellt werden. Einen Einblick in die Vorgänge, die diesen Störungen zugrunde liegen, haben wir damit noch nicht gewonnen. Bei der Bedeutung des Adrenalins in der Blutzuckerregulation ist es möglich, daß eine Mehrleistung der Nebennieren bei Akromegalie und Morbus Cushing und eine Minderleistung bei Vorderlappeninsuffizienz an der Störung ursächlich beteiligt sind. Auch eine sekundäre Beeinflussung des Pankreas kommt in Betracht, doch liegen hierfür weniger Anhaltspunkte vor. Das Pankreas ist bei Akromegalie zuweilen vergrößert gefunden worden, doch bestand keine Inselvermehrung. Auch bei Vorderlappeninsuffizienz wurden Veränderungen der Pankreasinseln nicht beobachtet und das klinische Bild weist keine Parallelen zum Insulinom auf. Entsprechend den experimentellen Befunden muß auch vom klinischen Gesichtspunkt aus angenommen werden, daß einer Reihe der in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifenden Hypophysenhormone ein unmittelbarer Angriffspunkt zukommt. Wo dieser Angriffspunkt gelegen ist, wissen wir einstweilen noch nicht.

Die Glykogenspeicherkrankheit von GIERKE ist in neuester Zeit auch mit Hypophysenvorderlappenstörungen in Zusammenhang gebracht worden (HILDEBRAND). Doch liefert weder Physiologie noch Klinik hypophysärer Erkrankungen Befunde, die mit denen bei Glykogenspeicherkrankheit verglichen werden können. HERTZ fand keine sicheren Änderungen in der Produktion des Kohlehydratstoffwechselhormons und FASOLD sah keinen therapeutischen Effekt von Hypophysenvorderlappenextrakten. Die von HILDEBRAND angeführte Tatsache einer vermehrten Glykogenspeicherung in den Versuchen von THOMPSON und CUSHING zur experimentellen Erzeugung des basophilen Pituitarismus können wohl kaum als Stütze dieser Theorie aufgefaßt werden, ebenso wie die von HILDEBRAND als hypophysär gedeuteten Symptome seiner Fälle zu vieldeutig sind, um als Beweis zu gelten.

## c) Störungen des Fettstoffwechsels.

**Physiologische Vorbemerkung.** Die Entfernung des Vorderlappens führt beim jugendlichen Tier zu Wachstumshemmung, genitaler Dystrophie und Fettsucht. Lange Jahre war es eine Streitfrage, ob die Fettsucht nicht nur die Folge einer Schädigung des Zwischenhirns ist. Durch die Untersuchungen der letzten 10 Jahre ist jedoch eindeutig erwiesen, daß Hypophysenextrakte eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels bewirken. RAAB teilte im Jahre 1925 mit, daß die Injektion von Extrakten aus Hypophysenvorder- wie -hinterlappen beim Tier wie Menschen eine Senkung des Blutfettspiegels auslöst. Er bezeichnete diesen in den Extrakten vorhandenen Stoff als *Lipoitrin*. In der Beurteilung seiner Hormonnatur ist RAAB sehr zurückhaltend, obwohl sich der Stoff von allen anderen Hypophysenhormonen bisher hat abtrennen lassen. Das Lipoitrin bewirkt gleichzeitig mit der Senkung des Blutfettes eine Vermehrung des Leberfettgehaltes, wie sie von COOPE und CHAMBERLAIN mit Hinterlappenextrakten 1925 bereits festgestellt wurde und auch in neuester Zeit wieder bestätigt worden ist (MUKERJI und VAN DYKE). RAAB zeigte gemeinsam mit KERSCHBAUM, daß auch die intracerebrale Applikation des Lipoitrins eine sehr beträchtliche Senkung des Blutfettes bewirkt, die nach Zerstörung des Tuber cinereum, wie nach Gabe von Pharmaca, die im Zwischenhirn ihren Angriffspunkt haben, ausbleibt. Die erforderlichen Dosen waren kleiner als bei subcutaner Verabfolgung. Halsmarkdurchschneidung, Splanchnicusdurchschneidung und Sympathicuslähmung mittels Ergotamin heben den Effekt ebenfalls auf. Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß dem Lipoitrin ein zentraler Angriffspunkt zukommt und daß die Regulierung des Fettstoffwechsels auf nervösem Wege erfolgt. Die Blutketonkörper zeigen nach Lipoitrin eine geringfügige Senkung. RAAB konnte die Substanz außer in Hypophysen-Vorder-, Zwischen- und Hinterlappen auch im Hypophysenstiel und in den Wänden des 3. Ventrikels nachweisen. Er glaubt, daß sie im Vorderlappen produziert wird.

Eine Steigerung der Ketonkörperausscheidung fanden BURN und LING nach Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten bei der Ratte. Außer der Ketonkörperausscheidung mit dem Harn steigt auch der Gehalt des Blutes an Ketonkörpern, insbesondere bei hungernden Tieren an (ANSELMINO und HOFFMANN). Derartige Befunde waren auch von BLACK, COLLIP und THOMSON erhoben worden und BLACK hatte gezeigt, daß sich auch gegen diese Substanz nach längerer Verabfolgung eine Immunität entwickelt. ANSELMINO und HOFFMANN ermittelten weiter, daß das „Fettstoffwechselhormon“ eine beträchtliche Erhöhung der ungesättigten Fettsäuren der Leber bewirkt. Das Maximum der Reaktion liegt etwa 6 Stunden nach Injektion des Hormons. Die Gesamtfettsäuren zeigen je nach dem Ausgangsniveau eine Erhöhung oder eine Erniedrigung, d. h. also, das Hormon bewirkt in dieser Hinsicht eine Normalisierung. Nach Fettbelastung tritt diese Substanz im Blut und Harn des Menschen auf. BEST und CAMPBELL fanden nach 3tägiger Verabfolgung eines Vorderlappenextraktes einen erheblichen Anstieg des Fettgehaltes der Leber bei gleichzeitiger Abnahme des Depotfettes und vermehrter Ausscheidung von Acetonkörpern. ANSELMINO und HOFFMANN zeigten, daß auch diese Wirkung dem Fettstoffwechselhormon zukommt.

Das Hormon kommt in dem Hypophysenvorderlappen vor und läßt sich aus diesem durch wässrige Extraktion gewinnen. Es läßt sich von anderen Hypophysenhormonen, insbesondere dem Kohlehydratstoffwechselhormon, durch Ultrafiltration abtrennen. Das Insulin liegt für das Fettstoffwechselhormon bei  $p_{H\ 8-9}$  und für das Kohlehydratstoffwechselhormon bei  $p_{H\ 6-6,9}$ .

Die Befunde von ANSELMINO und HOFFMANN wurden von der Mehrzahl der Nachuntersucher bis auf JUNKMANN und SCHÖLLER bestätigt. LEINER fand



ähnliche Resultate, aber nur mit sehr viel größeren Extraktmengen und nicht mit der Regelmäßigkeit wie die genannten Autoren. Von MAGISTRIS, der mit Hypophysenvorderlappenextrakten eine Steigerung der Ketonkörper beim Kaninchen erzielte, wurde der Vorschlag gemacht, diese Substanz als „Orophysin“ zu bezeichnen. MAGISTRIS faßt das Hormon als allgemeines Stoffwechselhormon auf. Eine Anschauung, die ANSELMINO und HOFFMANN ablehnen, da nach dem oben angegebenen Reinigungsverfahren nur noch die Wirkung auf die Blutketonkörper, wie die Leberfettsäuren übrig bleibt und von einer allgemeinen Stoffwechselwirkung nicht mehr gesprochen werden kann.

Bei den nahen Beziehungen, die zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Fettstoffwechsel bestehen, taucht wiederholt die Frage auf, wie weit die den Fettstoffwechsel beeinflussenden Substanzen mit den in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifenden identisch sind (siehe z. B. DEUEL). So hält RAAB eine Identität zwischen Lipoitrin und dem kontrainsulären Hormon LUCKES für möglich, auch STEPPUHN tritt für die Identität ein. Da aber ANSELMINO und HOFFMANN eine klare Trennung der beiden Hormone gelungen ist, wird man ihnen heute doch darin zustimmen müssen, daß es sich bei den Hypophysenhormonen, die den Kohlehydratstoffwechsel und Fettstoffwechsel beeinflussen, um verschiedene Substanzen handelt.

Über den Angriffspunkt und den Wirkungsmechanismus ist noch wenig zu sagen. Der Beweis, daß der Angriffspunkt des Lipoitrins zentral gelegen ist, wurde von RAAB erbracht. STEPPUHN sah nach Splanchnicusdurchschneidung keine Wirkung des Orophysins auf Leberglykogen und -fett und schließt auch auf einen zentralen Angriffspunkt. ANSELMINO und HOFFMANN widersprechen jedoch dieser Ansicht und glauben eher, daß das Fettstoffwechselhormon die Bildung von Fett aus Zucker fördert.

Die histologischen Befunde von KRAUS sprechen für einen Zusammenhang zwischen Fettsucht, Cholesterinämie und den basophilen Vorderlappenzellen. Bei konstitutioneller Fettsucht zeigen die basophilen Zellen in 81% der Fälle eine deutliche Vermehrung. Diese Befunde wurden von ZEYNEK bestätigt, der unabhängig von KRAUS zu durchaus ähnlichen Zahlen kam. Auf die weitere Beziehung zwischen der basophilen Zell-Vermehrung, der Hypercholesterinämie und den Hochdruck sei hier nur kurz hingewiesen. In dem Abschnitt über Hypophyse und Kreislauf soll näher auf diese Verhältnisse eingegangen werden.

**Klinik.** Vom klinischen Gesichtspunkt aus können wir zwei Formen der Störungen des Fettstoffwechsels oder besser wohl des Fettansatzes wie der Fettverteilung unterscheiden, die Fettsucht und die Magersucht. Schon vor FRÖHLICH hatten verschiedene Autoren (BABINSKI, ANDERSON, UTHOFF u. a.) darauf hingewiesen, daß Hypophysentumoren häufig mit Fettsucht einhergehen. Wir kennen heute zwei hypophysäre Krankheitsbilder, den Morbus Fröhlich und den Morbus Cushing, in denen die Fettsucht ein obligates Symptom ist. Beide Formen sind rein äußerlich gekennzeichnet durch eine besondere Fettverteilung (Abb. 5). Die Dyst. adip. gen. zeichnet sich aus durch eine überwiegende Fettansammlung an den Hüften, dem Mons veneris, den Mammae und dem Hals, der Morbus Cushing durch die Beschränkung der Fettansammlung auf den Stamm. Diese hypophysären Formen der Fettsucht sprechen auf diätetische Maßnahmen nur sehr ungenügend an. Wiederholt ist beobachtet, daß das Fett relativ lange erhalten bleibt, wenn beim Morbus Fröhlich ein Umschlag in ein kachektisches Stadium eintritt (GOTTLIEB und RAAB, FALTA).

Die Magersucht finden wir bei der SIMMONDSschen Krankheit und bei der nach diesem Symptom bezeichneten Erkrankung der hypophysären Magersucht. Zwischen beiden Krankheiten besteht nur ein gradueller Unterschied. Die Abmagerung betrifft das gesamte Fettgewebe. Sie wird häufig als Folge der äußerst geringen Nahrungsaufnahme aufgefaßt, doch ist diese nur der Ausdruck für eine übergeordnete krankhafte Störung, durch die das Nahrungsbedürfnis sehr zurückgeht.

antidiuretisch. Bei der Trennung der Hypophysenhinterlappenextrakte in die oxytocische und vasopressorische Fraktion (KAMM und Mitarbeiter, sowie STEHLE) findet sich die antidiuretische Komponente in der Vasopressinfraktion. STEHLE glaubte noch, daß Blutdruckwirkung und antidiuretische Wirkung von derselben Substanz ausgelöst werden, dagegen ging schon aus den Beobachtungen von DOWNES und RICHARDS hervor, daß die antidiuretische Wirkung einer weiteren, chemisch von der Vasopressinkomponente abzutrennenden Substanz zukommt. Den Autoren gelang die Darstellung eines stark antidiuretisch wirkenden Extraktes aus Vorderlappen. Die eindeutige Abtrennung und weitgehende Reinigung ist neuerdings BÖTTGER gelungen, der bei seinen Untersuchungen vom Intermedin ausging und für die neue Substanz den Namen Adiuretin vorschlägt.

Das Adiuretin wirkt hemmend auf die Wasserausscheidung nach Wasserbelastung, dabei ist es gleichgültig, auf welchem Wege das Wasser vorher zugeführt wird. Ohne eine solche haben UNNA und WALTERSKIRCHER nach intravenöser Injektion eine Diureseförderung gefunden, die die Folge der starken chlorausschwemmenden Wirkung ist und unabhängig von der Wirkung des Hormons auf die Wasserausscheidung (MOLITOR und PICK, BUSCHKE). Dieser Effekt läßt sich nur durch große Dosen erzielen, bei den üblichen Dosen (3 V.E.) bleibt jeder merkbare Effekt beim Gesunden aus (POULSSON). Die Wirkung auf die Molendiurese ist ein weiterer wichtiger Effekt des Hormons. Sie äußert sich in einer starken Zunahme des spezifischen Gewichtes des Harnes. Besonders ausgeprägt ist sie für das Kochsalz. Sie erfolgt unabhängig von der Wirkung auf die Wasserausscheidung und ist auch beim kochsalzarm ernährten Tier nachgewiesen worden (FROMHERZ, GOLLWITZER-MEYER, RABL). Auch Testverfahren machen sich diese Wirkung zunutze (MARX). Die frühere Anschauung, daß der Anstieg des spezifischen Gewichtes nur die Folge der Diureschemmung sei (OEHME, VEIL u. a.), läßt sich demnach heute nicht mehr aufrechterhalten.

Nach STEHLE bewirkt das Hormon auch einen Anstieg der Ausscheidung von Na, K, Mg, Ca und P. MCINTYRE und SIEVERS fanden, daß die Wirkung auf die K-Ausscheidung besonders stark ist. Der Harn wird gleichzeitig etwas alkalischer. GOLLWITZER-MEYER stellte fest, daß eine Basenabwanderung aus dem Blut, eine Verminderung der gebundenen Kohlensäure, des Ca, eine Vermehrung des anorganischen P und des K statthat.

Auch die Änderungen der Blutzusammensetzung unter der Wirkung des Adiuretins sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen sowohl am Tier wie am Menschen gewesen. Durch Bestimmung des Hb-Gehaltes (UNDERHILL und PACK u. a.), des Refraktometerwertes (FROMHERZ am Tier, MODRAKOWSKY und HALTER, sowie STEUDING beim Menschen), der Trockensubstanz bzw. der Plasmaproteine (POULSSON u. a.) wurde fast übereinstimmend festgestellt, daß der Blutwassergehalt sich stark vermehrt. Der Wassergehalt des Venenblutes ist nach RAAB höher als der des arteriellen. Auch der Blutchlorgehalt ist vielfach untersucht worden. ROBOZ kommt auf Grund einer Zusammenstellung der einschlägigen Literatur zu dem Schluß, daß unter der Wirkung des Hormons der Blutchlorgehalt mit und ohne vorherige Wasserzufuhr nie abnimmt, sondern eher eine Tendenz zur Zunahme zeigt. Die Vermehrung des Chlorgehaltes wird durch die gleichzeitig bestehende Hydrämie häufig überdeckt.

Bei jeder Art der Verabfolgung des Hormons, subcutan, intraperitoneal, intravenös, nasal, intrazisternal, tritt gleiche Wirkung auf. Bei intravenöser Gabe tritt sie rascher ein als nach subcutaner und auch der Wirkungsgrad ist verschieden. Nach JANOSSY wirkt es intracerebral besonders stark bis zur Anurie, die sich bei subcutaner Verabfolgung nie erreichen läßt. GLAUBACH und MOLITOR stellten fest, daß die Hemmung der Wasserausscheidung nie stärker wird als der vorher ermittelten Spontandiurese entspricht. Die Wirkung ist meist nach 2—4 Stunden wieder abgeklungen. Die nach der Wasserbelastung retinierte

Flüssigkeit wird dann wieder ausgeschieden, häufig erfolgt eine überschießende Diurese (MODRAKOWSKI, HALTER, FROMHERZ).

In chemischer Hinsicht teilt das Adiuretin die Eigenschaften mit den Hypophysenhinterlappenhormonen, nur ist es gegen Alkali etwas beständiger als diese und kommt nach den oben erwähnten Untersuchungen von DOWNES und RICHARDS auch in größeren Mengen im Vorderlappen vor. Auch die von BÖTTGER gefundene Koppelung an das Intermedin, das sich ebenfalls in größeren Mengen im Vorderlappen findet, würde in diesem Sinne sprechen. BÖTTGER ist die Reinigung bis zu Krystallfraktionen gelungen, eine genauere chemische Analyse steht noch aus.

Für die Pathologie ist die Frage des Angriffspunktes von größter Bedeutung. Theoretisch sind 3 Möglichkeiten gegeben:

1. Der Angriffspunkt liegt an der Niere direkt, das Hormon gelangt auf dem Blutwege dorthin. — 2. Der Angriffspunkt liegt an den Zentren. — 3. Der Angriffspunkt liegt im Gewebe.

Wenn wir zunächst die Versuche mit Hypophysenhinterlappenextrakten betrachten, so geben uns diese eine scheinbar recht eindeutige Antwort. Der Angriffspunkt muß in erster Linie direkt an der Niere gelegen sein, wie SCHÄFER und OEHME auf Grund ihrer Versuche zuerst vermuteten und durch die klassischen Versuche von VERNEY experimentell bewiesen wurde. VERNEY fand, daß im Herz-, Lungen- und Nierenpräparat nach Ausschaltung des Kopfes eine dem Diabetes insipidus vergleichbare Polyurie besteht, die normalen Verhältnissen Platz macht, wenn in den Kreislauf ein Kopf eingeschaltet wird. Ein hypophysenloser Kopf bleibt ohne Wirkung. In diesem Sinne sprechen auch die Versuche an der entnervten Niere (C. und M. OEHME, STARLING, VERNEY, GREMELS, MARX, SAMAAAN u. a.). Früher hatte man die Diuresehemmung nur für eine Folge der verminderten Durchblutung gehalten; die Versuche von JANSSEN und REIN haben diese Frage endgültig entschieden. Mit der Stromuhr untersucht ergaben sich keine Beziehungen zwischen Diuresehemmung und Durchblutung. Auch MARX und WEINBERG zeigten, daß bereits Dosen diuresehemmend wirken, die noch keine Gefäßwirkung ausüben.

Der Ort des Angriffspunktes ist sicher die Niere, ohne daß nervöse Einflüsse oder Gefäßwirkungen eine Rolle spielen. MARSHALL zeigte, daß sich die Wirkung des Hormons in der Tierreihe dann einstellt, wenn sich der enge Teil der HENLEschen Schleife ausgebildet findet. Frösche und Fische sprechen aus diesem Grunde nicht an. Erst beim Alligator und den Vögeln, bei denen sich die erste Anlage der HENLEschen Schleife findet, ist der Effekt nachweisbar. Auch die Untersuchungen von GERSH, der die Ablagerung von Ferrocyamid unter der Hormonwirkung in der HENLEschen Schleife besonders ausgeprägt fand, sprechen in diesem Sinne. Auf Grund der Rückresorptions- und Filtrationstheorie der Harnbereitung ergeben sich für die Wirkungen zwei weitere Möglichkeiten. Das Hormon kann die Filtration vermindern oder die Rückresorption fördern. Die zur Klärung dieser Frage angestellten Versuche sprechen in dem ersten Sinne. POULSSON kam mit Hilfe der Kreatininmethode nach REHBERG, BURGESS, HARVEY und MARSHALL durch Prüfung der Ausscheidung von Xylose und Sukrose zu der gleichen Auffassung. HAUPTFELD untersuchte die Wasseraufnahmefähigkeit von Nierenstückchen und fand, daß diese auf der Höhe der Hormonwirkung stark vermehrt war. Auch diese Untersuchungen sprechen für eine erhöhte Wasserresorption.

Die zitierten Versuche ergeben ein ganz eindeutiges Bild: Im Hypophysenhinterlappen (oder auch Vorderlappen?) wird ein Hormon produziert — das Adiuretin —, das auf dem Blutwege an die Niere gelangt und hier in dem engen Schenkel der HENLEschen Schleife die Rückresorption von Wasser fördert. Die Niere steht dauernd unter der Zügelung dieses Hormons. Eine Harnflut erfolgt, wenn weniger Hormon zu der Niere gelangt. Bei rein humoraler Steuerung der



Nieren muß das Hormon auf dem Blutwege zur Niere gelangen. Der Nachweis im Blut ist von BENTZ, MARX und SCHNEIDER versucht worden. Sie wiesen eine diuresehemmende Substanz in einer Menge von 0,01—0,05 V.E. in 100 ccm Blut nach, doch ist die Identität mit dem Adiuretin noch fraglich.

In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse sehr viel komplizierter. Der eben entwickelte Weg wird in dieser reinen Form nur beschritten, wenn wir künstlich Hinterlappenextrakte zuführen. Beim Menschen wie beim intakten Tier spielen die nervösen Zentren und der nervöse Angriffspunkt des Hormons eine ausschlaggebende Rolle. Bereits die ersten geglückten Hypophysenextirpationen hatten gezeigt, daß ein Diabetes insipidus, wenn er sich überhaupt entwickelt, nur von sehr kurzer Dauer ist. Diese Befunde sind in der folgenden Zeit immer wieder bestätigt worden. Vollständige Entfernung der Hypophyse führt bei intakter Zwischenhirnbasis nicht zum Diabetes insipidus. TRENDLENBURG und SATO wiesen unter diesen Bedingungen das Adiuretin im Zwischenhirn nach. ASCHOFF, STAEMLER u. a. haben darauf aufmerksam gemacht, daß in diesen Versuchen die Pars tuberalis erhalten bleibt und sogar vikariierend hypertrophieren kann (KOSTER und GEESINK). Sie ist vielleicht in der Lage, die ausgefallene Produktion des Hormons zu übernehmen (BIGGART). Ein experimenteller Diabetes insipidus läßt sich mit großer Regelmäßigkeit durch Unterbindung des Hypophysenstiels erzielen (CUSHING, RICHTER u. a.). Zur Aufrechterhaltung der normalen Regulation muß das Hormon durch den Stiel zu den Zentren gelangen. Die Leitungsunterbrechung hat einen Diabetes insipidus zur Folge. Kürzlich publizierte Untersuchungen von MAHONEY und SHEEHAN haben jedoch gezeigt, daß wohl beim Hund und der Katze, aber nicht bei dem, dem Menschen auch in bezug auf den Bau der Hypophyse näherstehenden Affen, unter diesen Bedingungen ein Diabetes insipidus entsteht. In der Hypophyse der Tiere mit Diabetes insipidus fand sich nach Stielunterbindung eine schwere Atrophie, die die Folge der gleichzeitig erfolgenden Gefäßunterbindung ist. Beim Affen führt dieser Eingriff nicht zu einer gleichzeitigen Gefäßunterbindung. Aus dieser Versuchsreihe ergibt sich, daß vollständige Entfernung der Hypophyse bei den üblichen Versuchstieren (Hund, Katze, Ratte) höchstens zu einer vorübergehenden Polyurie führt. Mit größter Sicherheit führt eine Stielunterbindung zum Diabetes insipidus, doch beruht dieser Effekt weniger auf einer Leitungsunterbrechung, als vielmehr auf einer mangelnden Blutversorgung des Hinterlappens als Folge des Eingriffes.

Die Tatsache der Umkehr der Adiuretinwirkung in der Narkose, wie die Aufhebung der Wirkung im Schlaf (LABBÉ und Mitarbeiter) sowie in der Hypnose (HOFF und WERMER) hatte schon von jeher an einen zentralen Angriffspunkt des Hormons denken lassen (siehe z. B. PICK und MOLITOR). Diese Theorie ist auch durch die an sich so beweisenden Versuche von JANSSEN, FEE und GODLOWSKI am rückenmarksdurchtrennten bzw. decerebrierten Tier nie völlig widerlegt worden. Die Versuche von CAMUS und ROUSSY, denen die experimentelle Erzeugung eines Diabetes insipidus durch Verletzung des Tuber cinereum gelang, sprechen in demselben Sinne. Von den zahlreichen weiteren Versuchen seien noch diejenigen von BOURQUIN hervorgehoben, der fand, daß die caudalen Hypothalamusabschnitte zerstört sein müssen, damit sich eine Polyurie entwickelt. BOURQUIN weist auf die Bedeutung der Corpora mamillaria besonders hin. Auf Grund späterer Untersuchungen (z. B. C. W. FISCHER und Mitarbeiter, INGRAM) ist der Nucl. supraopt. sowie dessen Verbindung zum Hinterlappen von größerer Bedeutung. KARLICK und WARNER stellten fest, daß in den Versuchen, in denen sich ein Diabetes insipidus entwickelt hatte, Degenerationszeichen im Nucleus supraopticus bestanden. Nach WARNER ist die vorherige Entfernung der Hypophyse trotzdem für die Entstehung des Diabetes insipidus

wichtig. Das steht auch in Übereinstimmung mit älteren Beobachtungen von HOUSSAY und RUBIO, die überdies fanden, daß auch die Entnervung der Nieren an dem Versuchsausfall nichts ändert. Trotz der Befunde von WARNER können, wie besonders die Klinik lehrt, rein zentrale Prozesse bei völlig intakter Hypophyse zu dem klassischen Bild des Diabetes insipidus führen. Doch ist MARX darin durchaus zuzustimmen, daß diese Befunde nicht den Schluß auf ein Diurese- bzw. Antidiuresezentrum zulassen. Die Zentren üben einen Reiz auf die Hormonbildung aus, die bei Zerstörung der entsprechenden Kerngebiete unterbleibt. Durch intrazisternale Applikation von destilliertem Wasser und Salzlösungen läßt sich eine Hormonausschüttung und damit Diuresehemmung erzielen.

Verschiedentlich ist die Meinung geäußert worden, daß die normale Harnausscheidung durch das Zusammenspiel eines hemmenden und eines fördernden Hormons bewirkt wird (v. HANN), obwohl es bis jetzt noch nicht gelungen ist, einen diuresefördernden Stoff aus der Hypophyse mit Sicherheit zu isolieren. BOURQUIN stellte aus den Corpora mamillaria eine diuretisch wirkende Substanz dar, die er auch in dem Harn Diabetes insipidus-Kranker fand. LESCHKE kam zu der Auffassung, daß die Zerstörung der Tuberkerne Polyurie, Zerstörung der tiefer gelegenen Abschnitte Oligurie und Zerstörung beider Abschnitte keinerlei Wirkungen auf den Wasserhaushalt zur Folge habe. RICHTER erhielt, wenn er bei völliger Entfernung des Hinterlappens Reste des Vorderlappens zurückließ, bei seinen Versuchstieren (Ratten) immer eine Polyurie. Er erklärt dieses Verhalten auch mit der Produktion eines diuresefördernden Stoffes im Vorderlappen, der bei Teilexstirpation erhalten bleibt und, da der Gegenspieler, das Adiuretin, fehlt, Polyurie zur Folge hat. Auch FISCHER und Mitarbeiter haben dieser Anschauung auf Grund ihrer Befunde an hypophysektomierten Ratten zugestimmt.

Über den dritten möglichen Angriffspunkt — das Gewebe — liegen nur wenig experimentelle, dafür aber eine Reihe klinischer Beobachtungen vor. Hier sind VEIL, E. MEYER, MEYER-BISCH u. a. zu nennen, die angenommen haben, daß das Wasserbindungsvermögen der Gewebe unter der Hormonwirkung zunimmt. MEYER und MEYER-BISCH stellten eine Verminderung des Lymphabflusses unter der Hormonwirkung fest, ein Versuch, der nach BAUER und ASCHNER sowie FROMHERZ nicht beweisend ist wegen der Gefäßwirkung der Hinterlappenextrakte. Auch die beschleunigte Resorption einer intradermalen Kochsalzquaddel auf der Höhe der hormonalen Diuresehemmung, wie sie von O. KLEIN, ADLERSBERG und PERUTZ sowie KISCH festgestellt wurde, wurde im Sinne einer erhöhten Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe gedeutet. Doch führt ROBOZ mit Recht an, daß dieser Versuchsausfall nicht zu einem derartigen Schluß berechtigt. Eine erhöhte Wasserbindungsfähigkeit des Gewebes ist beim Gesunden nicht nachweisbar (ROBOZ). Beim Diabetes insipidus-kranken Menschen ist an einer Gewebswirkung des Adiuretins nicht zu zweifeln. Ebenso sprechen die oben erwähnten Änderungen in der Blutzusammensetzung, da sie auch beim nierenlosen Tier auftreten (MIURA, BUSCHKE), für einen Angriffspunkt am Gewebe. Auf die Verhältnisse soll im klinischen Teil noch eingegangen werden.

Es ist heute noch nicht möglich, ein wirklich klares Bild über die Wirkungen des Adiuretins zu geben. Der menschliche Diabetes insipidus beruht sicher nicht auf einem bloßen Hormonmangel. Die Verhältnisse liegen hier vielleicht ähnlich wie bei dem Diabetes mellitus, der auch in den meisten Fällen nicht die Folge eines Insulinmangels ist. Die experimentelle Tatsache, daß dem Hormon als Pharmakon ein rein peripherer Angriffspunkt ohne Vermittlung des Nervensystems zukommt, ist mit den experimentellen wie klinischen Befunden über die wichtige Rolle der Mittelhirnzentren schwer in Einklang

zu bringen. ROBOZ sieht in einer kürzlich erschienenen zusammenfassenden Darstellung das Wesen der Hormonwirkung darin, daß auf dem Wege des Nervensystems das Gewebe für die Hormonwirkung empfänglich gemacht wird und die Hormonabgabe von den Zentren aus gesteuert wird. Er vergleicht erstere Wirkung mit der des Insulins, von dem HÖGLER und ZELL ja auch gezeigt haben, daß dessen Wirkung sich bei Zerstörung des Mittelhirns ebenfalls ändert. Es ist durchaus möglich, daß diese Vorstellungen zutreffend sind, doch sind sie wohl kaum in der Lage, den Widerspruch zwischen experimenteller Forschung und klinischer Beobachtung zu erklären. Der experimentelle und therapeutische Angriffspunkt braucht nicht notwendig mit dem physiologischen übereinzustimmen (LICHTWITZ).

Auf Grund der Beobachtungen am Menschen ist an der überragenden Bedeutung der nervösen Zentren für das Zustandekommen der mesencephal-hypophysären Störungen des Wasserhaushaltes kaum ein Zweifel. Die Frage, ob nicht die Regulationsverhältnisse beim Menschen andere sind als bei unseren Laboratoriumstieren, ist sehr berechtigt. Es wurde oben schon darüber berichtet, daß sich bei diesen durch Stielunterbindung mit Sicherheit ein Diabetes insipidus erzeugen läßt, und daß derselbe Versuch beim Affen zu keinem Ergebnis führt. Überdies hat GRÜNTAL gezeigt, daß die Cytoarchitektonik des Zwischenhirns schon bei den verschiedenen Versuchstieren verschieden ist und auch von der des Menschen abweicht. Der Befund von JANSSEN gibt besonders zu denken. Er zeigte, daß beim Tier die Rückenmarksdurchtrennung, selbst in einer Höhe, die einen Verlust der Wärmeregulation zur Folge hat, auf die Hormonwirkung ohne Einfluß ist. SILBERMANN beobachtete beim Menschen, daß bei Rückenmarksläsionen bis in Höhe von C 4 die Pituitrinwirkung aufgehoben ist. Einer der Fälle von SILBERMANN war besonders eindrucksvoll insofern, als die Pituitrinwirkung nach Beseitigung einer meningitischen Schwarte in Höhe von C 2—C 4 wieder auftrat. Die Beobachtungen SILBERMANNs und JANSSENS zeigen eindeutig, daß die Regulationsverhältnisse bei unseren Versuchstieren und beim Menschen verschieden sind und daß beim Menschen Nerveneinflüsse, von den Stoffwechselzentren ausgehend, für die Hormonwirkung ausschlaggebende Bedeutung haben.

Es gibt Fälle von Diabetes insipidus, die auf die Hormonzufuhr nicht ansprechen. Auch diese Beobachtungen zeigen, daß zum mindesten beim Menschen der zentrale Angriffspunkt der wichtigere ist. Wenn auch mancher Befund der älteren Literatur zur Beurteilung nicht herangezogen werden kann, da offenbar die zugeführte Hormonmenge zu gering war, so haben doch Beobachtungen von HOFF und WERMER und BIGGART gezeigt, daß bei Zerstörung der Zentren ein therapeutischer Erfolg der Hormontherapie beim Menschen ausbleibt.

Obwohl noch eine Reihe von Widersprüchen zu klären bleiben, kommen wir für den Menschen zu der Anschauung, daß die Wasserausscheidung ständig unter der Kontrolle des Adiuretins steht und bei Einsetzen einer Diurese die Hormonproduktion zurückgeht (s. auch MARX). Der Angriffspunkt des Adiuretins als Pharmakon sind die Nieren. Es bewirkt hier eine vermehrte Rückresorption von Wasser in dem engen Abschnitt der HENLESchen Schleife. Der physiologische Angriffspunkt zum mindesten für den Menschen ist nicht rein peripher. Hier spielt die Beeinflussung der Regulationsstellen des Wasserhaushaltes im Zwischenhirn (Nucleus supraopticus?) eine wichtige, wenn nicht die ausschlaggebende Rolle. Eine Gewebswirkung ist auch vorhanden, doch ist diese von untergeordneter Bedeutung. Die Rolle einer weiteren diuretisch wirkenden Substanz ist einstweilen noch zu hypothetisch, wenn auch nicht verkannt werden soll, daß sich manch experimentelle wie klinische Beobachtung gut mit dieser Theorie erklären läßt.



**Klinik.** Es gibt keine Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems, bei der nicht Störungen des Wasserhaushaltes in manifester oder auch latenter Form zur Beobachtung kommen können. Diese äußern sich am häufigsten in der Form der Polyurie mit Polydipsie. Steht dieses Symptom im Vordergrund des klinischen Bildes, so sprechen wir von Diabetes insipidus. Außer dieser Form kennen wir auch noch eine Oligurie, die mit verminderter Flüssigkeitszufuhr einhergeht und dürfen als weiteren Ausdruck der Störung der zentralen Regulation die Nykturie heute noch hinzurechnen.

1. Die Polyurie. Unter Polyurie verstehen wir eine Störung, bei der die gewöhnliche Harnmenge, die wir je nach der Trinkmenge normal bis zu 2 Litern täglich annehmen können, überschritten wird. Die Flüssigkeitsaufnahme steigt um den entsprechenden Betrag an (Polydipsie). Der Grad der Störung ist sehr verschieden. Es sind Fälle beobachtet, in denen die Harnmenge wie Flüssigkeitsaufnahme bis zu 40 Litern täglich betragen hat (TROUSSEAU). Das sind aber Ausnahmen. Gewöhnlich beträgt die Harnmenge 4—10 Liter. Die Größe der Polyurie ist kein Maß für die Schwere der Erkrankung. Das Ausmaß der Störung ist Schwankungen unterworfen bis zum spontanen völligen Verschwinden. Der ausgeschiedene Harn zeigt immer ein niedriges spezifisches Gewicht und der Durstversuch zeigt in denjenigen Fällen, in denen die Polydipsie nicht ein nervöses Symptom ist, eine Konzentrationsschwäche der Nieren, die nach den Feststellungen von LICHTWITZ das Chlorkonzentrationsvermögen, nach denen von MAINZER auch das des Bicarbonat und Natrium betrifft, während das Konzentrationsvermögen für Stickstoff nicht gestört ist.

Die Verhältnisse des Blutes beim Diabetes insipidus sind nach den grundlegenden Untersuchungen von VEIL, E. MEYER und MEYER-BISCH außerordentlich wechselnd. Es gibt Kranke, bei denen der Kochsalzgehalt des Blutes wie der Wassergehalt völlig normal sind. Erst wenn eine Belastung ausgeführt wird in Form des Durstversuches, eines Wasserversuches, einer Kochsalzzulage oder eines Aderlasses zeigen sich erhebliche Abweichungen von der Norm.

Der Durstversuch ist zur Unterscheidung, ob ein echter Diabetes insipidus oder nur eine neurotische Störung vorliegt, entscheidend. Die gewohnheitsmäßige Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen führt, wie zuerst von RENGIER, später von OEHME, KUNSTMANN u. a. gezeigt wurde, zu dem Bilde eines echten Diabetes insipidus. Es kann sich ein direkter Zwang zur Wasseraufnahme einstellen, der kaum zu überwinden ist. Erst im Durstversuch klären sich die Verhältnisse. Bei einer neurotischen Polydipsie führt die Wassereinschränkung zu einem Anstieg des spezifischen Gewichts und zu kleinen Harnmengen. Beim echten Diabetes insipidus ist der Wasserentzug gefolgt von schwersten subjektiven Störungen, die häufig einen psychotischen Charakter annehmen, aber nach VEIL, im Gegensatz zu anderen, nie wirkliche Schädigungen des Betreffenden zur Folge haben. VEIL hat gefunden, daß sich im Wasserversuch zwei verschiedene Formen des Diabetes insipidus erkennen lassen. Die eine Form zeigt vermehrten Kochsalzgehalt des Blutes, der Wasserentzug führt zu einem starken Gewichtssturz bis zur äußersten Erschöpfung. Die andere Form, deren Kochsalz im Blut normal bis normal erniedrigt ist, zeigt hingegen eine stabile Wasserbilanz und im Durstversuch einen sehr viel geringeren Wasserverlust. Erstere Form soll günstig auf Kochsalzentzug ansprechen, bei letzterer fehlt die Reaktion auf Hypophysenhinterlappenextrakte. In jüngster Zeit legt VEIL das Hauptgewicht auf das Verhalten des Wasserhaushaltes und spricht von einer hydro-labilen und hydrostabilen Form. LICHTWITZ hat vorgeschlagen, diesen häufig nur mit Schwierigkeit durchzuführenden Wasserversuch durch eine Kochsalzzulage zu ersetzen. Tritt nunmehr ein Anstieg der Chlorkonzentration des Harns über die des Blutes ein, so spricht das gegen einen echten Diabetes

insipidus. Der negative Versuchsausfall besagt hingegen nichts. Die gleichzeitige Analyse des Chlorgehaltes von Blut und Harn ist erforderlich.

Das Gesamtbild der Störungen des Wasserhaushaltes beim Diabetes insipidus ist außerordentlich mannigfaltig und es hat daher von jeher nicht an Versuchen gefehlt, diese Vieltätigkeit in eine gewisse Ordnung zu bringen. Zunächst ist es naheliegend, die 3 Kardinalstörungen: die Polydipsie, Polyurie und das mangelnde Konzentrationsvermögen in eine kausale Verknüpfung miteinander zu bringen. Einer dieser 3 Faktoren ist die primäre Störung, die übrigen sind die Folge. Alle 3 Möglichkeiten, die sich hieraus ergeben, finden sich in der Literatur als Hypothese vertreten. Es soll hier auf Einzelheiten nicht eingegangen, sondern nur betont werden, daß die theoretisch so naheliegende kausale Verknüpfung der 3 Symptome nicht notwendig vorhanden zu sein braucht (MAINZER). Damit soll aber nicht gesagt sein, daß dies immer der Fall ist. Andere Beobachtungen zeigen, daß zuweilen die Polyurie, in anderen Fällen die Konzentrationsschwäche der Nieren, die zuerst von E. MEYER in ihrer Bedeutung erkannt wurde, das Primäre sind. LICHTWITZ vertritt den Standpunkt, daß als primäre Ursache eine isolierte Störung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren für Kochsalz vorliegt. I. BAUER unterscheidet je nachdem, welches der 3 Symptome das primäre ist, 3 verschiedene Formen. Der Einteilungsversuch von VEIL, der das Wesen der Störung in dem geänderten Wasserbindungsvermögen des Gewebes sieht, in eine hyper- und hypochlorämische bzw. hydrolabile und hydrostabile, ist bereits oben erwähnt worden. Doch ist diese Einteilung von VEIL von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren nicht anerkannt worden. Auf die diesbezüglichen Untersuchungen von HECHT, E. MEYER und MEYER-BISCH, I. BAUER und B. ASCHNER, DEPISCH und HÖGLER sei hingewiesen. E. MEYER und MEYER-BISCH unterscheiden eine leichte Form mit nur gestörter Nierentätigkeit und eine schwere, bei der auch das Wasserbindungsvermögen der Gewebe geändert ist.

Zusammenfassend läßt sich zu diesen Einteilungsversuchen, von denen nur die wichtigsten aufgeführt wurden, sagen, daß keiner der Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen voll gerecht wird. Es ist möglich, daß in einem Teil der Fälle kausale Verknüpfungen zwischen den einzelnen Symptomen vorliegen, aber ebenso sicher ist es, daß dies nicht notwendig der Fall zu sein braucht. Polyurie, Polydipsie und Konzentrationsschwäche der Nieren, sowie die Änderungen in der Blutzusammensetzung können unabhängig voneinander als Zeichen einer Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems auftreten.

Hinterlappenextrakte können in der Mehrzahl der Fälle die Störung völlig kompensieren, und zwar nicht nur die Störung der Wasseraufnahme und -ausscheidung, sondern auch die des Mineralhaushaltes. Sie stellen wieder normale Verhältnisse her. Trotz des experimentell erwiesenen rein peripheren Angriffspunktes des Hormons gibt es eine Reihe von Fällen, die nicht auf die Therapie ansprechen. Die Annahme von VEIL, daß die hypochlorämische Form therapieresistent ist, hat sich nicht bewahrheitet. In erster Linie sprechen solche Fälle therapeutisch nicht an, in denen als Ursache cerebrale Prozesse mit Zerstörung der Kernregion vorliegen.

Neben den „idiopathischen“ Formen des Diabetes insipidus, in denen eine erkennbare Ursache nicht vorliegt, finden wir den symptomatischen Diabetes insipidus bei Tumoren, entzündlichen wie luischen Prozessen der Hypophyse, bei Dystrophia adiposo-genitales, SIMMONDSscher Kachexie, Akromegalie, Akromikrie, kurz bei jeder der hier abzuhandelnden Erkrankungen. Wir können daher die organisch bedingte Polyurie als ein sicheres Symptom einer Erkrankung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems werten. Auch dieses Symptom kann vorübergehender Natur sein.

Die Entstehungsursache des Diabetes insipidus kann noch in keiner Weise wirklich befriedigend erklärt werden. So sicher es ist, daß die überwiegende Mehrzahl der Fälle durch Hormonzufuhr normalisiert werden kann, ebenso sicher ist es, daß ein bloßer Hormonmangel nicht die alleinige Ursache darstellt. Die Bedeutung einer — ganz allgemein gesagt — gestörten Funktion in dem engen Zusammenspiel Hypophyse — Zwischenhirn ist vom klinischen Gesichtspunkt aus unverkennbar. Es ist möglich, daß es rein hormonale oder rein



zentrale Fälle gibt, wie ISAAC und SIEGEL sie zu unterscheiden versuchten. Die Mehrzahl der Fälle dürfte jedoch Mischfälle darstellen, wie ROBOZ betont. Die Klinik lehrt, daß die zentrale Genese die häufigste ist (TANNHAUSER, VEIL).

2. Die Oligurie. MÉHES und MOLITOR fanden als Folge der Zerstörung der medialen Teile des Hypothalamus eine Oligurie. Auch LESCHKE stimmt mit diesen Befunden überein. RICHTER beobachtete in seinen bereits oben erwähnten Versuchen an Ratten eine Oligurie mit hohem spezifischen Gewicht, wenn der Hinter- wie Vorderlappen partiell entfernt worden war.

Klinisch ist die Oligurie bei hypophysären Krankheiten bei weitem seltener und wohl auch weniger beachtet worden als die Polyurie. Die kleinen Harnmengen gehen mit hohen spezifischen Gewichten und geringer Flüssigkeitsaufnahme einher. Auch hier kennen wir sog. idiopathische Formen und Formen, die als Begleitsymptom hypophysärer Erkrankungen auftreten. Bei Durchsicht der klinischen Literatur zur Frage der primären Oligurie (R. SCHMIDT, I. BAUER), wie sie kürzlich von H. CURSCHMANN zusammengestellt wurde, ergibt sich, daß die Genese dieses Zustandes sicher nicht einheitlicher Natur ist. Am häufigsten findet sich Oligurie bei der SIMMONDSSchen Krankheit, bei der sie als Ausdruck des Darniederliegens der gesamten Stoffwechselvorgänge gewertet wird. Auch bei Tumoren des Zwischenhirnsystems ist sie beobachtet, so von JUNGSMANN, PARHON und GRASSHEIM. In dem Fall von JUNGSMANN bestand gleichzeitig eine schwere Störung des gesamten Wasser- und Kochsalzhaushaltes, die sich in Ödemen und stark erniedrigtem Eiweiß- und Kochsalzgehalt des Blutes äußerte. GRASSHEIM fand in seinem Fall, daß der Liquor der Kranken im Tierversuch eine stark diuresehemmende Wirkung auslöste. Diese Beobachtung würde dafür sprechen, daß neben der Zerstörung nervöser Zentren auch eine hormonale Überproduktion die Ursache darstellen kann.

3. Die Nykturie. R. SCHMID und LICHTWITZ haben darauf hingewiesen, daß man bei manchen hypophysären Erkrankungen eine Nykturie beobachten kann. Das normale Verhältnis von Tag- zur Nachtharnmenge ist nicht nur die Folge der mangelnden Flüssigkeitszufuhr in der Nacht, sondern ein rhythmisches Geschehen, das den übrigen tagesperiodischen Abläufen vieler Lebensvorgänge an die Seite gestellt werden darf (A. JÖRES). Die Steuerung dieser Rhythmen erfolgt in dem Hypophysen-Zwischenhirnsystem und auch die Hormonproduktion der Hypophyse spielt ursächlich eine Rolle. Hier kommt in erster Linie das Melanophorenhormon in Frage, das in seiner Bildung eine deutliche Abhängigkeit von Tag- und Nachtwechsel aufweist. Es ist wahrscheinlich, daß eine ähnliche Abhängigkeit auch für das Adiuretin besteht. So ist es verständlich, wenn Erkrankungen in dem Hypophysenzwischenhirnsystem zu Rhythmusstörungen des Wasserhaushaltes führen.

Nykturie ist bis jetzt beobachtet worden bei Akromegalie (R. SCHMID), bei SIMMONDSScher Kachexie (LICHTWITZ), bei Tumoren (A. JÖRES) und bei Diabetes insipidus (E. MEYER).

#### *Latente Störungen des Wasserhaushaltes.*

In vielen Fällen offenbaren sich Störungen des Wasserhaushaltes erst bei entsprechenden Belastungsproben und pharmakologischen Prüfungen. Bei SIMMONDSScher Kachexie hat LICHTWITZ in einer Reihe von Fällen eine verminderte Ansprechbarkeit auf Hypophysenhinterlappenextrakte gefunden. MARX untersuchte insgesamt 160 hypophysär Kranke, von denen 22 einen echten Diabetes insipidus aufwiesen, bei 82 weiteren ließ sich ein abnormes Verhalten der Wasserregulation nachweisen. Die Kranken zeigten starke Schwankungen des Körpergewichtes, zum Teil mit Ausbildung von Ödemen. Beim Wasserversuch fand sich eine verzögerte Ausscheidung bei gleichzeitiger Einschränkung der extrarenalen Wasserabgabe. Es besteht häufig eine Dissoziation zwischen Harnmenge und spezifischem Gewicht, d. h. es finden sich kleine Harnmengen mit niedrigem oder große mit hohem spezifischem Gewicht. Als besonders charakteristisch gibt MARX die „Mehrphasigkeit“ des Diurese-



ablaufs bei Wasserbelastung an. Er versteht darunter die Tatsache, daß die Wasserausscheidung nicht in einer einmaligen Welle, sondern in 2—3 Schüben erfolgt. Auch die Blutverhältnisse nach Wasserbelastung erweisen sich nach KISCH und MARX gestört. Beim Gesunden kommt es nach der Wasseraufnahme zu einem Absinken des Hämoglobingehaltes als Ausdruck der Hydrämie, die bei den Kranken ausbleibt. Nicht selten tritt sogar ein Anstieg auf. Nach einer wasserreichen Vorperiode führt eine Wasserbelastung zu einer überschießenden Ausscheidung. Auch hier zeigte sich ein entgegengesetztes Verhalten. MARX beobachtete in einem Falle einer Dystrophia adiposo-genitalis eine Wasserretention mit gleichzeitigem Gewichtsanstieg. Diese Befunde zeigen, daß es in fraglichen Fällen notwendig ist, derartige Funktionsproben des Wasserhaushaltes durchzuführen.

#### e) Störungen des Eiweißstoffwechsels und der spezifisch-dynamischen Wirkung.

Unsere Kenntnisse über die Beziehungen der Hypophyse zu dem Eiweißstoffwechsel sind noch relativ gering. Aus den tierexperimentellen Untersuchungen ergibt sich, daß vorwiegend der endogene Eiweißumsatz von der Hypophyse beeinflußt wird. ASCHNER stellte bereits 1912 bei seinen hypophysenlosen Hunden eine verminderte Stickstoffausscheidung fest. Nach HOUSSAY und BIASOTTI ist die Stickstoffausscheidung hypophysopriver Hunde bei normaler Ernährung mit Fleisch ebenso wie die gesunder Tiere, sie erfolgt nur etwas verzögert. BRAIER ermittelte an der Kröte wie am Hund, daß sich die Verhältnisse im Hunger ändern, dann sinkt die Stickstoffausscheidung bei hypophysenlosen Tieren um etwa 30% gegenüber den Kontrollen. Die Verhältnisse werden bei calorisch ausreichender aber eiweißarmer Nahrung besonders deutlich. Unter diesen Bedingungen fand BRAIER einen Rückgang der N-Ausscheidung um 40%. Das Eiweißgleichgewicht stellt sich also auf ein tieferes Niveau ein. Der endogene Eiweißumsatz ist herabgesetzt, das wird bei Schädigungen deutlich, wie Infektion mit Coli, Operationen usw., die normalerweise eine vermehrte Eiweißausscheidung bewirken. Sie bleibt bei hypophysenlosen Tieren aus. Die Injektion eines alkalischen Vorderlappenextraktes bewirkt beim Hund nach GAEBLER eine N-Retention mit Absinken des Rest-N-Gehaltes des Blutes. Beim Kaninchen steigt nach Injektion von Antuitrin (Vorderlappenpräparat) die Kreatininausscheidung an (SCHIRE und ZWARENSTEIN). Auch beim Menschen sind derartige Wirkungen festgestellt, so von BUTTU und PAGANI. Das Gewebe von hypophysektomierten Ratten verarmt an Eiweiß, während Fett in stärkerem Maße retiniert wird (AYRES und LEE).

Die verminderte spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Schädigungen der Hypophyse bedarf besonderer Erwähnung. Sie wurde von KESTNER und seinen Mitarbeitern zuerst beim Menschen festgestellt. Der hypophysektomierte Hund zeigt jedoch nach den Befunden von KNIPPING, KNIPPING und BRÜTT, GAEBLER, ARTUNDO u. a. meist eine normale spezifisch-dynamische Wirkung. In den Beobachtungen, in denen sie sich vermindert fand, ergab sich nach Hypophysenvorderlappenzufuhr ein Anstieg, ähnlich wie es beim Menschen beobachtet wurde. NOTHHAAS stellte fest, daß sich die spezifisch-dynamische Wirkung bei gesunden Ratten durch Vorderlappensubstanz steigern läßt und ermittelte in einer gemeinsamen Untersuchung mit NEVER, daß die Leber diese Stoffwechselsteigerung bewirkt.

**Klinik.** Vom klinischen Gesichtspunkt aus ist über die Beziehungen zwischen Hypophyse und Eiweißstoffwechsel wenig Material beizubringen. Eine schwere Störung der Stoffwechselvorgänge in dem Sinne wie für den Kohlehydratstoffwechsel kennen wir nicht, wenn wir von dem Krankheitsbild, das PULAY 1935 beschrieben hat, absehen. Von der Akromegalie ist es seit den Untersuchungen FALTAS bekannt, daß die Harnsäureausscheidung vermehrt ist. DE FLORA fand bei zwei solchen Kranken eine verzögerte Desaminierung nach Belastung. BUTTU stellte fest, daß nach Vorderlappeninjektion beim Menschen

der Harnsäuregehalt des Blutes ansteigt, der Rest-N sinkt ab (PAGANI). Bei SIMMONDSScher Kachexie fand sich eine verminderte Harnsäureausscheidung. Über den Eiweißstoffwechsel bei Morbus Cushing liegen einige Angaben vor. In einem Fall (Fall II von CUSHING) bestand eine stark negative N-Bilanz. Der Eiweißgehalt des Blutes war normal, das Bluteiweißbild zeigte eine Linksverschiebung. Ob die Beobachtung CUSHINGS der starken N-Ausscheidung für das Krankheitsbild charakteristisch ist, scheint fraglich, da es bis jetzt die einzige Beobachtung dieser Art ist. Verschiedene andere Untersucher haben den Eiweißstoffwechsel bei dieser Krankheit normal gefunden.

1934 beschrieb PULAY ein Krankheitsbild, das er als Dysproteinismus bezeichnete und das er mit einer Funktionsstörung der Hypophyse in Zusammenhang brachte. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Bluteiweißes und des Rest-N, durch eine Verschiebung des Bluteiweißbildes zur grob-dispersen Phase, durch Acidose, eine Hypercholesterinämie und eine Hyperchlorämie. Die spezifisch-dynamische Wirkung fehlt. Insgesamt werden 4 Fälle als Beispiel beschrieben. 2 dieser Kranken boten noch schwere anaphylaktische Erscheinungen, die für die Krankheit weiter charakteristisch sein sollen. Aus der Tatsache der fehlenden spezifisch-dynamischen Wirkung wie der guten therapeutischen Beeinflussbarkeit durch Vorderlappenpräparate schließt PULAY auf eine hypophysäre Genese des ganzen Zustandes. PULAY spricht von einer klinischen Krankheits-einheit, deren wichtigstes Symptom er in der Störung des Eiweißstoffwechsels sieht. Die Rolle, die das Pankreas in dem Diabetes spielt, spielt der Hypophysenvorderlappen in der Eiweißkrankheit. Der Schluß, daß diese Krankheit hypophysären Ursprungs ist, ist verfrüht, und die beiden von dem Verfasser zur Stützung dieser These beigebrachten Argumente erscheinen nicht ausreichend. Andere Kliniker haben sich, soweit ich sehe, bisher zu diesem Krankheitsbild noch nicht geäußert.

Die *spezifisch-dynamische Eiweißwirkung* wurde erstmalig von KESTNER bei hypophysären Krankheiten (Zwergwuchs, Dystrophia adiposo-genitalis und SIMMONDSScher Kachexie) vermindert gefunden. Diese Befunde wurden von Schülern KESTNERS, wie KNIPPING, LIEBESNY, LIEBESCHÜTZ-PLAUT, NOTHHAAS und SHADOW weiter ausgebaut und außer der Verminderung der spezifisch-dynamischen Wirkung auch festgestellt, daß perorale wie parenterale Zufuhr von Vorderlappenpräparaten nach 14tägiger bis 3wöchiger Verabfolgung wieder eine normale spezifisch-dynamische Wirkung zur Folge hat. Nach den neueren Untersuchungen von SYLLA beruht dieser Effekt auf den Wirkungen des thyreotropen Hormons.

Spätere Untersucher (LICHTWITZ, BERNHARDT, HERZFELD und FRIEDER, PETERS u. a.) kamen zu widersprechenden Resultaten. Neben solchen, die die Befunde KESTNERS nicht bestätigen konnten, wie FULTON und CUSHING, wurde von anderer Seite der Wert dieses Symptoms sehr hervorgehoben. Eine fehlende spezifisch-dynamische Wirkung kommt jedoch, wie schon KESTNER feststellte, auch bei anderen Krankheiten vor, wie bei Fettsucht, thyreogenen Störungen und kachektischen Zuständen. Bei fehlender spezifisch-dynamischer Wirkung ist die Zufuhr von Vorderlappenpräparaten in der Lage, die spezifisch-dynamische Wirkung wieder zu normalisieren. Dieser Befund KESTNERS ist von allen Nachuntersuchern bestätigt worden (KNIPPING, HERZFELD und FRIEDER, BERONHARDT, PETERS, FALTA und HÖGLER u. a.). Man kann nicht leugnen, daß dieser Befund sehr für die Bedeutung der Hypophyse in der Entstehung dieses Phänomens spricht. GOLDZIEHER und GORDON haben kürzlich über Untersuchungen an 264 Patienten, von denen 196 hypophysäre Erkrankungen boten, die spezifisch-dynamische Wirkung geprüft. Sie kamen zu folgendem Ergebnis: 87% der hypophysären Kranken hatten eine spezifisch-dynamische Wirkung, unter 10% von den Kontrollen nur 21%. Nur bei Hypophysentumoren fand sich eine spezifisch-dynamische Wirkung über 38%. GOLDZIEHER und GORDON sprechen auf Grund dieses Ergebnisses der Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung großen Wert in der Diagnostik der hypophysären Krankheiten zu. Die widersprechenden Resultate des Schrifttums

sind sicher zum Teil auf die abweichende Methodik zu beziehen. GOLDZIEHER und GORDON haben mit Absicht als Eiweißmahlzeit nur drei Eiweiß von hartgekochten Eiern gewählt und auf die sonst übliche Fleischgabe verzichtet. Sie begnügten sich mit der einmaligen Bestimmung nach Ablauf von 2 Stunden. Unter diesen Bedingungen ausgeführt, wird man der Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung einen diagnostischen Wert nicht absprechen. Doch muß man mit in Rechnung stellen, daß auch nicht-hypophysäre Erkrankungen eine Senkung hervorrufen können, und daß eine normale spezifisch-dynamische Wirkung nicht gegen das Vorliegen einer hypophysären Erkrankung spricht, entscheidend kann damit der Ausfall dieser Untersuchung nicht ins Gewicht fallen.

#### f) Störungen des Mineralstoffwechsels.

Änderungen des Mineralstoffwechsels bei hypophysenlosen Hunden sind in dem Institut HOUSSAYS studiert worden. GERSCHMANN sowie MARINESCO und GERSCHMANN fanden den Gehalt des Serums an Ca und P völlig unverändert, hingegen an K und Mg vermindert. Die Injektion von Vorderlappenextrakten führt nach übereinstimmenden Befunden einer großen Zahl von Autoren (ZWARENSTEIN, SHARIPO, MARENZI und GERSCHMANN) bei den verschiedensten Versuchstieren (Hunden, Katzen und Kaninchen) zu einer Steigerung des Ca-, P- und Mg-Gehaltes des Blutes. Prolan bewirkt bei Katzen eine Vermehrung des Mg bei gleichbleibendem Ca-Gehalt (DELL ACQUA, CANNOVÓ). Auf meine Veranlassung hin prüfte SEILNACHT auf Grund von Überlegungen, die hier etwas zu weit führen würden, die Wirkung gereinigter Lösungen von Melanophorenhormon nach dem Vorgehen von SHAPIRO auf den Blutkalkgehalt der Katze und stellte auch eine Erhöhung fest, die bei inaktivierten Lösungen ausblieb. Ich halte es auf Grund dieser Versuche für möglich, daß der Gehalt der Vorderlappenextrakte an diesem Hormon diese Wirkung auslöst. Verschiedene Untersucher beschäftigten sich mit der Wirkung von Hinterlappen-Extrakten auf den Ca- und P-Gehalt des Serums (MC. INTYRE, NITZESCU und BENETATO, NISHIDA u. a.). Die Versuche ergeben jedoch kein einheitliches Resultat. Der Ca-Spiegel wird nicht wesentlich beeinflusst, der Phosphorgehalt nimmt nach NITZESCU zu. ANSELMINO und HOFFMANN berichteten über eine Steigerung des Blut-Ca durch einen Vorderlappenextrakt, der das parathyreo-trope Hormon enthielt (s. S. 306). Nach Entfernung der Nebenschilddrüsen bleibt diese Wirkung aus. Ob alle Befunde über Steigerung des Ca-Gehaltes des Blutes mit Vorderlappenextrakten auf der Anwesenheit dieses Hormons beruhen, kann zunächst noch nicht entschieden werden. Die klinischen Befunde sprechen gegen diese Auffassung.

**Klinik.** Das Wachstumshormon übt einen Einfluß auf die Verkalkung des Knorpels aus. Bei Zwergwuchs bleibt die Verknöcherung der Knorpelzonen aus, die Epiphysenfugen bleiben offen. Bei Dystrophia adiposo-genitalis findet sich eine verzögerte Verknöcherung der Knochenkerne. Bei Akromegalie ist eine Osteoporose nicht selten. In einem derartigen Falle fanden SCRIVER und BIYAN bei hohen Phosphor- und Calciumgaben die Bilanzen negativ. Die Blutkalkwerte sind immer normal. Bei dem Morbus Cushing zeigen die Mehrzahl der Kranken eine hochgradige Osteoporose, die meist auf die Wirbelsäule und die Rippen beschränkt bleibt (v. BUCHEM). Die Osteoporose führt zu einer Kyphose und zu gelegentlichen Spontanfrakturen. Die von vielen Untersuchern (CUSHING, GAMIN, v. BUCHEM) durchgeführten Bilanzen fielen jedoch normal aus. Nur HILDEBRAND fand erhöhte Ca- und stark erhöhte P-Werte (bis auf 24,7 mg-% anorganisches P und 82,1 mg-% organisches P) bei negativer Ca- und positiver P-Bilanz. Die Ca-Ausscheidung war durch den Darm vermehrt. Die Störung



dauerte 3 Monate, dann bestanden wieder normale Verhältnisse. Die Entkalkung des Skelets erfolgt demnach in Schüben. Bei anderen hypophysären Erkrankungen sind der Kalk- und Phosphorstoffwechsel meist normal. KYLIN fand bei der SIMMONDSSchen Krankheit herabgesetzte Ca- und Na-Werte.

Aus den Beobachtungen muß geschlossen werden, daß die Hypophyse in erster Linie die Prozesse der Kalkablagerung und des Abbaues reguliert. Die Osteoporosen bei Akromegalie und Morbus Cushing sind die Folge eines verstärkten Abbaus. Es ist auffallend, daß bei diesen beiden Krankheiten ähnliche Störungen in dem Kalkstoffwechsel auftreten, wenn auch beim Morbus Cushing die Osteoporose höhere Grade annimmt.

In welcher Weise und mit welchen Hormonen die Hypophyse in den Kalkstoffwechsel eingreift, ist heute nicht mit Sicherheit zu sagen. Auf Grund der Feststellungen von ANSELMINO und HOFFMANN konnte es sich nur um eine indirekte Wirkung über eine Stimulierung der Nebenschilddrüse handeln. Diese Frage muß aus folgenden Gründen verneint werden. Die Epithelkörperchen haben sich pathologisch-anatomisch in den einschlägigen Fällen intakt gefunden oder eine Fibrose gezeigt. Die von ANSELMINO und HOFFMANN durch das parathyreotrope Hormon erzeugten Änderungen der Struktur der Epithelkörperchen konnten nie festgestellt werden. Bei hypophysektomierten Tieren sind nach den Feststellungen von HOUSSAY Änderungen der Epithelkörperchen selten. Eine Hyperfunktion der Epithelkörperchen führt zu dem Bilde der Ostitis fibrosa generalisata und nicht zu dem der Osteoporose. Die Hypophyse muß also einen unmittelbaren Angriffspunkt am Skeletsystem haben und unmittelbar in die Regulation des Kalk- und Phosphorstoffwechsels wie des Knochenan- und -abbaues eingreifen. Die Frage, an welche Hormone diese Wirkung gebunden ist, kann zur Zeit nicht beantwortet werden. Die engen Beziehungen zwischen den Störungen des Wachstums und den Verkalkungsprozessen des Knorpels lassen an das Wachstumshormon denken.

## 2. Regulationsstörungen des abhängigen endokrinen Systems.

Es gibt keine hypophysäre Erkrankung, bei der nicht in irgendeiner Form Störungen anderer Drüsen mit innerer Sekretion vorkommen können; nur das Ausmaß dieser Störungen sowie die Zahl der in ihrer Funktion geänderten innersekretorischen Drüsen ist bei den einzelnen Krankheiten sehr verschieden. Die Funktionsstörungen anderer Drüsen können das klinische Bild völlig beherrschen. So gibt es z. B. Fälle von Akromegalie, die als Basedow imponieren. Fälle von SIMMONDSScher Kachexie, die die größten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der ADDISONschen Krankheit verursachen. Fälle von Dystrophia adiposo-genitalis mit stark eunochoidem oder myxödematösem Charakter. Hypophysäre Krankheitsbilder sind damit immer pluriglandulär, und die Frage ist berechtigt, ob wir überhaupt von einer pluriglandulären Insuffizienz als selbständigem Krankheitsbild noch sprechen dürfen. Diese Änderungen in der Tätigkeit der übrigen endokrinen Drüsen bei hypophysären Erkrankungen lassen sich auf Sekretionsstörungen der glandotropen Hypophysenhormone zurückführen (s. S. 271).

### a) Störungen der Keimdrüse (gonadotrope Hormone).

**Physiologische Vorbemerkung.** EVANS hatte bei seinen Studien über die Wachstumswirkung der Hypophyse 1921 festgestellt, daß länger dauernde Zufuhr von Hypophysenvorderlappenextrakt im Ovar infantiler Tiere die Bildung von Corpora lutea hervorruft. 1926 fand B. ZONDEK und, unabhängig von ihm, SMITH, daß durch Implantation von Hypophysen bei der infantilen Maus die Brunst ausgelöst wird. Die wirksame Substanz bezeichnen wir als das gonadotrope Hormon oder Prolan.

Hypophysenvorderlappenextrakte, die das gonadotrope Hormon enthalten, bewirken bei infantilen Tieren eine Reifung der Follikel sowie eine Bildung von Corpora lutea. Die Frage, ob diese zweifache Wirkung auch zwei Substanzen, Prolan A und B nach B. ZONDEK, zukommt, ist noch nicht ganz entschieden, doch neigt die überwiegende Mehrzahl der Untersucher (B. ZONDEK, HAMBURGER u. a.) zu der Annahme, daß wir es mit zwei Hormonen zu tun haben, von denen das eine die Follikelreifung, das andere die Corpus luteum-Bildung bewirkt. Diese Annahme stützt sich wesentlich auf die Tatsache, daß beide Effekte nie in einem konstanten Verhältnis zueinander stehen. Je nach Ausgangsmaterial oder auch Darstellungsverfahren (ITO, HAJASU und MENO) überwiegt der A- oder B-Anteil. Die restlose Trennung beider Faktoren ist allerdings noch nicht gelungen. Amerikanische Autoren, von denen insbesondere EVANS genannt sei, glauben jedoch, daß es sich hier mehr um quantitative als um qualitative Unterschiede handelt. Beim erwachsenen Tier löst die Prolanzufuhr einen Daueroestrus aus. Die Ovarien zeigen reichlich Follikel und Corpora lutea. Bei länger dauernder Prolanzufuhr finden sich nur noch Gelbkörper (LONG und EVANS), der Uterus wird klein und atrophisch, es findet eine „hormonale Sterilisierung“ statt. Das senile Ovar läßt sich durch Prolan wieder aktivieren, die Zeichen des Seniums verschwinden. Beim männlichen Tier bewirken die gonadotropen Hormone eine Reifung der Hoden und Spermatogenese. Nach B. ZONDEK soll das Prolan A den generativen Apparat, das Prolan B den interstitiellen Apparat des Hodens stimulieren. Wichtig ist auch die Eigenschaft des Prolans, den Descensus des Hodens zu bewirken. Ob der A- oder B-Faktor diese Wirkung auslöst, ist noch nicht bekannt.

**Chemie.** Chemische Unterschiede zwischen Prolan A und B sind noch nicht bekannt. Beide Substanzen sind hitzelabil, in organischen Lösungsmitteln nicht lösbar, gut adsorbierbar und nicht ultrafiltrabel. Sie lassen sich durch Alkohol fällen. Man nimmt eine eiweißähnliche Struktur bzw. Bindung an einen Eiweißkörper an. Die Elementaranalyse gereinigter Substanzen hat ergeben: 44% C, etwas über 7% H und fast 11% N.

Als *Testobjekt* dient das Ovar der infantilen Maus oder Ratte. Erstere ist empfindlicher für Prolan B, letztere für Prolan A. Beobachtet wird Follikelreifung und Gelbkörperbildung. (Näheres s. bei ZONDEK.)

Mit diesen beiden Hormonen ist die Hypophyse, wie B. ZONDEK es treffend ausgedrückt hat, der „Motor der Sexualfunktion“. Im einzelnen stellen sich die Vorgänge heute so dar, daß das Prolan A die Follikelreifung auslöst (Phase 1). Diese führt zu einer vermehrten Bildung des Follikulins, das seinerseits den Aufbau der Uterusschleimhaut bewirkt. Nun erfolgt die Produktion des Prolans B, das die Bildung des Gelbkörpers und damit die Produktion des Progesterons auslöst (Phase 2). Das Progesteron bewirkt die prägravid Umwandlung und die Sekretionsphase des Uterus. Die Hypophysenhormone wirken also stimulierend auf die Produktion der Sexualhormone.

Die Auslösung der Pubertät wie des Klimakteriums durch die Hypophysenhormone stellt einstweilen noch ein Problem dar. Da die Hypophyse auch in frühester Jugend das gonadotrope Hormon enthält, ist es nicht ganz verständlich, aus welchen Gründen erst nach Ablauf von etwa 15 Jahren diese Hormone ihre Wirkung entfalten. EVANS hat die Hypothese ausgesprochen, für die er auch experimentelle Beweise beibrachte, daß das Wachstumshormon das gonadotrope Hormon an der Entfaltung seiner Wirkung hindert. Außerdem haben Tierversuche gezeigt, daß die Ovarien, bevor sie auf das gonadotrope Hormon ansprechen, erst eine gewisse Reife erlangt haben müssen. Die Auslösung des Klimakteriums ist noch durchaus unklar. Eine Minderproduktion des gonadotropen Hormons ist nicht die Ursache. Es wird in dem Harn klimakterischer Frauen bis in das höchste Alter ständig in vermehrter Menge ausgeschieden (B. ZONDEK, OESTERREICHER u. a.). Im Experiment ist es möglich, die Ovarien alternder Tiere durch Prolan wieder in Funktion zu versetzen. Man muß also schon annehmen, daß die primäre Ursache für das Sistieren des Zyklus um das 45. Lebensjahr mehr in dem Ovar als in der Hypophyse gelegen ist.

Von großer Bedeutung ist die von B. ZONDEK und ASCHHELM gefundene Tatsache, daß die gonadotropen Hormone in der Gravidität beim Menschen in stark vermehrter Menge ausgeschieden werden. Diese im Harn und Blut auftretenden Substanzen sind jedoch mit dem Hypophysenhormon nicht ganz identisch (HAMBURGER, B. ZONDEK, EVANS u. a.). Nach EVANS und Mitarbeitern läßt sich dieses im Harn ausgeschiedene Hormon durch einen an sich fast unwirksamen Stoff aus der Hypophyse, den EVANS als

„synergistischen Faktor“ bezeichnet, auf die volle Wirksamkeit des Hypophysenhormons bringen. B. ZONDEK bezeichnet diesen Stoff als „Synprolan“ (Schwangerenharnprolan = Synprolan = Prolan). Die Bildungsstätte des in der Gravidität auftretenden Prolans ist wahrscheinlich die Placenta.

Prolan A und B finden sich in allen Teilen der Hypophyse. Es wird nach übereinstimmender Meinung fast aller Autoren (BERBLINGER, B. ZONDEK u. a.) in den basophilen Zellen des Vorderlappens gebildet. E. J. KRAUS konnte jedoch mit Implantation von Hypophysenteilen, die nur eosinophile Zellen enthielten, Follikel und Gelbkörperbildung bei der infantilen Maus erzielen. Nach diesen Befunden wird man die basophilen Zellen wohl nicht als die alleinige Bildungsstätte der Prolane ansprechen dürfen. Im Blut und Harn auch des gesunden Menschen ist es dann ständig nachweisbar. Im Zwischenhirn und Liquor fand es sich nur bei Eklampsie (EHRHARDT). Sein Auftreten in der Gravidität ist eine Eigentümlichkeit des Menschen, der höheren Affen und der Equiliden.

**Klinik.** Die Klinik lehrt, daß die Korrelationen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen außerordentlich eng sind. Es gibt keine Erkrankung des hypophysären Systems, die nicht mit Störungen in der Keimdrüsentätigkeit einhergehen kann. Eine Keimdrüsendysfunktion ist für viele dieser Krankheiten ein obligates Symptom, dem differentialdiagnostischer Wert zukommt. Die Keimdrüsen sind in einem noch stärkeren Maße als die übrigen endokrinen Drüsen in ihrer geordneten Funktion von der Hypophyse abhängig. Die Art der zu beobachtenden Störungen bei hypophysären Krankheiten besteht entweder in Hyper- oder Hypofunktion. Letztere ist bei weitem häufiger. Da die mangelnde Produktion an gonadotropem Hormon zu einer Atrophie der Keimdrüsen führt, erstreckt sich die Störung naturgemäß auf sämtliche Funktionen der Sexualhormone wie auf die Bildung der für die Fortpflanzung wichtigen Zellen. Betrifft der Krankheitsprozeß Menschen im jugendlichen Alter, so bleibt die Pubertät aus. So kann in Fällen schwerer Hypofunktion das Krankheitsbild durch eunuchoiden Zeichen überdeckt werden. Eine gesteigerte Keimdrüsentätigkeit wird gelegentlich bei der Akromegalie und dem Riesenwuchs beobachtet. Diese Beobachtung steht in Widerspruch zu der Anschauung, daß die basophilen Zellen die Bildungsstätte des Prolans sind und spricht sehr für die Bedeutung der eosinophilen Zellen (s. E. J. KRAUS). Auch die SIMMONDSSche Krankheit kann durch eine solche Phase eingeleitet werden. Diese Art der Störung ist meist nur vorübergehender Natur und schlägt dann in das Gegenteil um.

Für die Dystrophia adiposo-genitalis und den hypophysären Zwergwuchs ist die Hypofunktion der Keimdrüsen ein obligates Symptom, ebenso wird diese bei SIMMONDSScher Kachexie in vorgeschrittenen Stadien nie vermißt. Bei Akromegalie ist eine sexuelle Störung ebenfalls recht häufig, doch nicht die Regel. Bei Diabetes insipidus wird sie nur gelegentlich beobachtet. Der Morbus Cushing zeigt fast immer eine Hypofunktion, die von CUSHING im Sinne der oben zitierten Befunde von EVANS als Folge einer länger dauernden vermehrten Produktion des Prolans aufgefaßt wird (s. Morbus Cushing).

Von großer praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß wir in der Lage sind, das gonadotrope Hormon biologisch im Blut und Harn nachzuweisen. Es ergibt sich damit die Möglichkeit, bei Störungen in der Bildung diese quantitativ exakt zu erfassen. Nach B. ZONDEK betragen die normalen Mengen, die sich im Harn finden, 5—25 Ratteneinheiten oder 10—50 Mäuseeinheiten pro Liter. Es gibt Schwankungen mit der Menstruation, und zwar findet sich in der prägraviden Phase die größte Menge. Im Männerharn werden normalerweise 10 Mäuseeinheiten Prolan ausgeschieden. Es handelt sich hierbei immer um Prolan A. Beim Normalen ist der Nachweis im Blut erst kürzlich amerikanischen Untersuchern (R. FRANK und Mitarbeitern) mit Hilfe besonderer



Anreicherungsverfahren gelungen. Sie fanden 1 Mäuseeinheit in 40 ccm Blut. In der Gravidität, im Klimakterium und bei malignen Tumoren, in erster Linie solchen des Genitaltraktes, wird Prolan vermehrt ausgeschieden. Lassen sich diese Zustände ausschließen, so ist die Ausscheidung von über 100 Mäuseeinheiten im Harn als Zeichen einer gestörten Hypophysenfunktion zu werten. Bei verschiedenen hypophysären Krankheiten sind derartige Untersuchungen bereits unternommen worden. So berichten MARGITTAY-BECHT sowie BLANCO, SOLER und PALLARDO darüber, daß sie dieses Hormon bei Akromegalie im Harn haben nachweisen können. KYLIN fand eine verminderte Ausscheidung bei SIMMONDSScher Kachexie. Beim Morbus Cushing ist nur sehr selten eine vermehrte Prolanausscheidung festgestellt worden. Auch dieser Befund spricht nicht gerade für die Bedeutung dieses Hormons in der Genese der Erkrankung. Bei Hirntumoren, auch außerhalb der mittleren Schädelgrube, kann es ebenfalls zur Prolanausscheidung kommen, die nach E. J. KRAUS als Folge des vermehrten Hirndruckes anzusprechen ist.

### b) Störungen der Schilddrüse (thyreotropes Hormon).

**Physiologische Vorbemerkung.** Die Befunde am hypophysenlosen Tier von ADLER, HOSKINS, SPAUL, UHLENHUT, SCHWARZBACH u. a. zeigten, daß nach Entfernung der Hypophyse die Schilddrüse Zeichen der Inaktivierung aufweist. Durch weitere Untersuchungen wurde festgestellt, daß durch Injektion von Vorderlappenextrakten das histologische Bild einer aktiven Schilddrüse zu erzielen ist (LOEB, ARON, JANSEN und LOESER). Von diesen Befunden war es nur noch ein Schritt zu der Isolierung einer wirksamen Substanz, der JUNKMANN und SCHÖLLER und unabhängig von diesen auch LOESER gelang. Die Versuche führten zu der Erkenntnis, daß hier ein weiteres, von den übrigen abzutrennendes Hypophysenhormon vorliegt, das als das thyreotrope Hormon bezeichnet wird.

**Chemie und Testmethoden.** Das Hormon ist hitzelabil, leicht adsorbierbar, nicht ultrafiltrabel und unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Als Testobjekt dient die Aktivierung der Schilddrüse des Meerschweinchens. Auch die Gewichtszunahme des Organs kann als Maß für die Hormonwirkung genommen werden (ROWLANDS und PARKES).

Die Stimulierung der Schilddrüse äußert sich in dem histologischen Bild, das eine Erhöhung des spezifischen Epithels und eine Kolloidabnahme erkennen läßt. Die Funktion der Schilddrüse wird gesteigert. Es kommt zur vermehrten Bildung und Ausschüttung von Thyroxin. Im Tierversuch wie auch beim Menschen (SCHITTENHELM und EISLER) treten alle für den Basedow charakteristischen Änderungen auf. Der Sauerstoffverbrauch steigt an, der Jodgehalt der Schilddrüse nimmt ab, derjenige des Blutes zu und die Leber verarmt an Glykogen (EITEL, LÖHR und LOESER). Wird das Hormon thyreotoxischen Tieren verabfolgt, so bewirkt es eine weitere starke Verschlechterung des Zustandes (ANDERSON und COLLIP).

Das Hormon kommt im Hypophysenvorderlappen vor, es ist auch im Zwischenhirn (SCHITTENHELM und EISLER), Liquor (ARON und KLEIN), Blut und Harn (LOESER) nachgewiesen worden. Im Blut ist es nur in sehr kleinen Mengen vorhanden und verschwindet nach Injektion relativ rasch aus der Blutbahn. Auch die Befunde über das Vorkommen im Harn sind umstritten (JANSSEN und LOESER, LOEB, KROGH und OKKELS, NIELSEN, GLEDOSZ), da es möglich ist, daß die als Test verwandte Aktivierung der Schilddrüse durch unspezifische Substanzen ausgelöst werden kann. Nach Kastration nimmt der Gehalt der Hypophyse an diesem Hormon zu (ARON, LOESER). Nach Thyreotektomie steigt der Gehalt an (CH'EN und VAN DYKE).

Nach länger dauernder Verabfolgung klingt im Tierversuch die Wirkung relativ rasch ab (10—14 Tage). Es kommt zur Bildung von spezifisch eingestellten Schutzstoffen („Antihormone“ nach COLLIP, siehe Allgemeiner Teil).

**Klinik.** Die Akromegalie kann mit einem Vollbasedow einhergehen, aber auch der gegenteilige Befund, ein dem Myxödem ähnlicher Zustand, ist gelegentlich beobachtet, wie auch die Kombination mit Kropfbildung. Zeichen eines verminderten Funktionszustandes der Hypophyse finden wir bei dem Zwergwuchs, der Dystrophia adiposo-genitalis und bei der SIMMONDSSchen Krankheit.

Die Hypofunktion der Schilddrüse kann so hohe Grade erreichen, daß sich das Bild des Myxödems entwickelt und so entstehen mitunter nicht unerhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Die häufige Kombination der Hyperfunktion der Schilddrüse gerade mit der Akromegalie legt den Schluß nahe, daß die eosinophilen Zellen die Bildungsstätte für dieses Hormon sind.

**Hypophyse und Grundumsatz.** Der Sauerstoffverbrauch hypophysektomierter Tiere sinkt fast immer ab. Nach HOUSSAY zeigten z. B. von 27 hypophysektomierten Hunden 23 eine Senkung des Grundumsatzes um durchschnittlich 16%. Auch ältere Untersucher wie ASCHNER und PORGES hatten diese Tatsache schon ermittelt. Die Ursache für die Hypofunktion der Schilddrüse ist der Fortfall des thyreotropen Hormons. Diese Tatsache ergibt sich eindeutig aus den Versuchen von HOUSSAY und ARTUNDO, die zeigten, daß Hypophysenvorderlappenextrakte bei hypophysen- und schilddrüsenlosen Hunden nicht in der Lage sind, den Grundumsatz wesentlich zu heben, während dies bei Tieren, denen nur die Hypophyse fehlt, gelingt. Die Wirkung der Vorderlappenextrakte auf den  $O_2$ -Verbrauch ist abhängig von ihrem Gehalt an thyreotropem Wirkstoff. Das gonadotrope Hormon (LEE, GAGNON) ist unwirksam, ebenso das Wachstumshormon (EVANS). Noch nicht völlig entschieden ist die Frage, ob außer dieser indirekten Wirkung der Hypophyse noch eine direkte Wirkung zukommt. HOUSSAY und ARTUNDO fanden in ihren eben zitierten Untersuchungen auch bei Tieren ohne Hypophyse und Schilddrüse durch Hypophysenvorderlappenextrakte noch eine geringfügige Steigerung des  $O_2$ -Verbrauches und RIDDLE hat kürzlich darüber berichtet, daß außer dem thyreotropen Hormon auch das Prolactin eine Förderung des Sauerstoffverbrauches bei Tauben hervorruft. Auch die Hypophysenhinterlappenextrakte sind verschiedentlich auf ihre Stoffwechselwirkung hin geprüft worden. Die Resultate sind aber sehr widersprechend. Zum Teil wurden Senkungen (CHAOVITCH, HEWICH und HAYNES), zum Teil Steigerungen (CASTEX u. a.) beobachtet. Sehr groß sind jedoch diese unabhängig von der Schilddrüse beobachteten Stoffwechselwirkungen nicht, so daß ihnen praktisch keine allzu große Bedeutung zukommt.

Die Änderungen des Grundumsatzes bei hypophysären Krankheiten dürfen wir wohl immer als Folge einer Mehr- oder Minderproduktion des thyreotropen Hormons betrachten. Mit dieser Feststellung steht auch die Tatsache in guter Übereinstimmung, daß es vorwiegend mit diesem Hormon gelingt, den Grundumsatz in solchen Fällen wieder zu heben (SYLLA, STARR u. a.), während andere Hormone unwirksam sind. Primär thyreogene Grundumsatzsenkungen lassen sich durch das thyreotrope Hormon häufig nicht beeinflussen (SCHNEIDER-BAUER).

#### c) Störungen der Nebennieren (corticotropes und adrenaltropes Hormon).

**Physiologische Vorbemerkung.** ASCOLI und LEGNANI waren die ersten, die nach Hypophysenentfernung eine Atrophie der Nebennierenrinde feststellten. Dieser Befund ist in der folgenden Zeit bei den zahlreichen Hypophysektomien aller Laboratoriumstieren [Frosch (P. E. SMITH), Ratte (SMITH, RICHTER und WISLOCKI, EVANS, COLLIP), Kaninchen (KUSONOKI), Hund (HOUSSAY und Mitarbeiter)] immer wieder bestätigt worden. Die Nebennieren nehmen 8—14 Tage nach der Entfernung der Hypophyse an Größe ab. Die histologische Untersuchung zeigt, daß die Atrophie auf einer Verschmälerung der Rindenzone beruht, das Mark zeigt keine Änderungen. REISS und Mitarbeiter haben kürzlich gezeigt, daß gleichzeitig der Lipoidgehalt sich vermindert und es zur Ausbildung einer breiten, beim normalen Tier nicht vorhandenen, „sudanophoben“ Zone kommt. Der erste, der mit Hypophysenextrakten eine Rindenverbreiterung erzielte, war HOFSTÄTTER. Dieser Befund HOFSTÄTTERS ist in der folgenden Zeit vielfach bestätigt worden. Nach den Befunden von EVANS und Mitarbeitern, sowie denen von BENEDICT und THEEL schien es eine Wirkung des Wachstumshormons zu sein. PUTNAM, BENEDICT und THEEL erhielten

sogar in ihren Versuchen, in denen ihnen die Nachahmung einer Akromegalie beim Hund gelang, ein Rindenadenom.

COLLIP, ANDERSON und THOMSEN gelang die Abtrennung eines Stoffes aus Vorderlappenextrakten, der bei der Ratte eine Hypertrophie der Nebennierenrinde hervorrief und die Rindenatrophie beim hypophysektomierten Tier verhinderte, bzw. aufhob. Unabhängig von diesen Untersuchern fanden ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD eine Substanz mit gleicher Wirkung, die wahrscheinlich mit der der erstgenannten Autoren identisch ist. ANSELMINO und Mitarbeiter bezeichneten sie als corticotropes Hormon. Ihre Wirkung erstreckt sich nur auf die Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Die Autoren fanden weiter, daß es noch eine Substanz gibt, die das Nebennierenmark stimuliert und die sie daher adrenaltropes Hormon nannten. Es empfiehlt sich, diese beiden Bezeichnungen beizubehalten und die auch vielfach benutzten Namen wie adrenotropes bzw. interrenotropes Hormon auszumerzen.

**Chemie und Testmethoden.** Das corticotrope Hormon unterscheidet sich von den übrigen Vorderlappenhormonen durch seine Hitzebeständigkeit. Es ist gut ultrafiltrabel und nicht adsorbierbar. Aus ungereinigten Lösungen läßt es sich durch organische Lösungsmittel fällen. In Äther ist es teilweise löslich. Das adrenaltrope Hormon läßt sich durch Ultrafiltration bei neutraler Reaktion von dem corticotropen abtrennen.

Als *Testobjekt* für beide Hormone dient die männliche Maus. Das corticotrope bewirkt eine Verbreiterung der Zona fasciculata, die entweder histologisch (ANSELMINO und HOFFMANN) oder gewichtsmaßig (A. JORES und BECK) erfaßt werden kann. Das adrenaltrope Hormon bewirkt eine Vakuolenbildung und Verminderung des Chromgehaltes des Nebennierenmarkes.

Das corticotrope Hormon bewirkt bei allen Versuchstieren innerhalb weniger Tage eine Verbreiterung der Zona fasciculata. Der Lipoidgehalt ist vermehrt. Beim hypophysektomierten Tier bildet sich die Nebennierenatrophie unter der Hormonwirkung zurück und die „sudanophobe Zone“ nach REISS verschwindet. Es kommt sowohl im Hypophysenvorderlappen als auch im Hinterlappen vor. So ist es auch, wie ich in nicht veröffentlichten Versuchen feststellte, in fast allen Handelspräparaten enthalten. Da es außerdem in dem Schwangerenharn vorkommt (ANSELMINO, HOFFMANN), findet es sich auch in den aus diesem Ausgangsmaterial hergestellten Präparaten. Daher hat SCHENK mit Prolan die typischen Rindenvergrößerungen bei Meerschweinchen erzielen können.

Über das adrenaltrope Hormon berichten ANSELMINO und Mitarbeiter das Folgende: Innerhalb 2 Stunden nach der Injektion finden sich bei der weißen Maus Änderungen in der histologischen Struktur des Markes. Die Chromierbarkeit nimmt ab und es kommt zu einer starken Vakuolenbildung, den Zeichen vermehrter Adrenalinproduktion (STÄMMLER). Die Frage, wie weit wir berechtigt sind, auch hier von einem weiteren Hormon zu sprechen, bedarf noch einer Klärung. In eigenen, nicht veröffentlichten Untersuchungen überzeugte ich mich davon, daß sich auch diese Wirkung auf das Mark mit fast allen Hypophysenpräparaten erzielen läßt und außerdem hat RICHTER gefunden, daß sich ähnliche Wirkungen auch mit anderen Hormonen (Thyroxin, Insulin) auslösen lassen. Diese Befunde lassen die Spezifität der Substanz etwas bezweifeln.

**Klinik.** Die Klinik gibt uns eine große Zahl von Beweisen für die enge Verknüpfung zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde. Zunächst seien die Befunde der pathologischen Anatomen bei Anencephalie erwähnt. Fehlt bei dieser Mißbildung die Hypophyse, dann ist die Nebennierenrinde atrophisch. Es ist lange Jahre eine Streitfrage gewesen, ob die Rindenatrophie der Nebenniere nicht Folge der mangelnden Entwicklung des Großhirnes sei, bis dann KOHN den Zusammenhang erkannte. Bei ADDISONscher Krankheit findet sich nach den Feststellungen von E. J. KRAUS, CROOKE und RUSSEL, sowie MEESSEN in der Hypophyse ein nahezu völliger Schwund der basophilen Zellen.

Vergrößerungen der Nebennieren finden sich bei Akromegalie und Morbus Cushing. GAUKLER und ROUSSY, KIYONO und CUSHING und DAVIDOFF fanden sogar Adenome der Rinde. Ob diesen Rindenvergrößerungen auch immer eine



corticale Hyperfunktion entsprochen hat, muß allerdings als fraglich gelten, da das klinische Bild in der Mehrzahl der Fälle wenig Anhaltspunkte dafür bietet. Nur die Hypertrichose kann als Zeichen der Rindenhyperfunktion gewertet werden. BERBLINGER vertritt die Meinung, daß diese Nebennierenvergrößerung wahrscheinlich nur als Ausdruck der allgemeinen Splanchnomegalie gewertet werden darf, und daß mit einer Hyperfunktion im allgemeinen nicht gerechnet werden kann. Anders liegen die Verhältnisse bei dem Morbus Cushing, bei dem Klinik wie pathologische Anatomie übereinstimmend auf eine hypophysär ausgelöste Rindenhyperfunktion hindeuten. Pathologisch-anatomisch haben sich die Nebennieren sehr häufig vergrößert gefunden (nach RAAB in 12 von 18 Beobachtungen), auch Rindenadenome sind beobachtet worden (ANDERSON, LAWRENCE und ZIMMERMANN). Diese Rindenvergrößerungen wurden jedoch in einer Reihe von Fällen auch vermißt (J. BAUER, BISHOP und CLOSE). Vom klinischen Gesichtspunkt aus kann an einer Rindenhyperfunktion bei dieser Krankheit kein Zweifel sein. Die Ähnlichkeit des klinischen Bildes zwischen dem Morbus Cushing und dem Hyperadrenalismus ist wiederholt so weitgehend gewesen, daß es klinisch unmöglich war, die Diagnose zu entscheiden (CALDER und PORRO). Diese Tatsache hat auch J. BAUER dazu veranlaßt, den Morbus Cushing nur als sekundären Interrenalismus zu bezeichnen.

Auf der anderen Seite kennen wir eine Reihe weiterer Krankheitsbilder, so den hypophysären Zwergwuchs, die Dystrophia adiposo-genitalis und die SIMMONDSsche Krankheit, in denen sich pathologisch-anatomisch häufig eine Atrophie der Rindenzone findet (ERDHEIM, KRAUS, PRIESEL, SIMMONDS, FALTA, JAFFE und TANNENBERG u. a.). Klinisch zeigt nur die SIMMONDSsche Krankheit deutliche Zeichen, die auf eine Rindeninsuffizienz bezogen werden können und mit dem Morbus Addison Ähnlichkeiten aufweisen. Der niedrige Blutdruck, das Absinken des Blutdruckes bei körperlichen Anstrengungen (SCHELLONG, RATNER), die allgemeine Hinfälligkeit, leichte Ermüdbarkeit und Muskelschwäche, die genitale Dystrophie und der Krankheitsausgang in einen schwer kachektisch-komatösen Zustand, sind Symptome, die beiden Krankheitsbildern gemeinsam sind. Auch die Tatsache einer Besserung der SIMMONDSschen Krankheit durch Nebennierenrindenextrakte sei erwähnt (KALK).

Das corticotrope Hormon wird in der Gravidität mit dem Harn ausgeschieden. A. JORES hat jetzt in dem Blut von 6 Fällen mit Morbus Cushing 7mal und von 28 Fällen mit essentieller Hypertonie 20mal eine Substanz nachgewiesen, die dieselben Eigenschaften wie das corticotrope Hormon aufweist. Mit dem Serum von Hochdruckkranken ließ sich auch eine Vakuolenvermehrung und Chromverminderung in dem Nebennierenmark der weißen Maus auslösen. Das Serum von Gesunden ergibt diese Reaktion allerdings gelegentlich auch.

#### d) Störungen der Nebenschilddrüse (parathyreotropes Hormon).

**Physiologische Vorbemerkung.** Für Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebenschilddrüse sprechen die Befunde von SMITH, der an der hypophysenlosen Kaulquappe und später bei der hypophysektomierten Ratte degenerative Veränderungen an den Epithelkörperchen feststellte. Auch HOUSSAY und SAMMARTINO fanden bei 60% ihrer hypophysenlosen Hunde atrophische Veränderungen der Epithelkörperchen in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße. Änderungen des Kalkgehaltes des Blutes bestanden nicht. In Anbetracht der Geringfügigkeit der Befunde auch in den 60% der positiven Fälle und des normalen Ca-Spiegels des Blutes, glauben sie jedoch nicht, daß die Hypophyse ein spezifisch auf die Epithelkörperchen eingestelltes Hormon produziert. ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD beschrieben 1934 Vergrößerungen der Epithelkörperchen der Ratte nach Injektion wässriger Extrakte aus Hypophysenvorderlappen. Das Parenchym bestand fast ausschließlich aus hellen Hauptzellen, während die dunklen Hauptzellen stark zurücktraten. Die oxyphilen Zellen fehlten völlig. Das Organ war sehr stark mit Blut gefüllt. Die Injektion des Extraktes bewirkte bei Hunden wie bei Ratten nach einigen Stunden eine Erhöhung des Blutkalkspiegels. Dieser Effekt blieb bei der parathyreotektomierten

Ratte aus. Die Abtrennung dieses Stoffes, den die Autoren als „parathyreotropes Hormon“ bezeichneten, von dem gonadotropen, thyreotropen und pankreatropen Vorderlappenhormonen gelang. HERTZ und KRANES berichteten unabhängig von den eben genannten Autoren über eine Zellvermehrung und Zunahme der Vakuolen der Nebenschilddrüsen nach Injektion von Vorderlappenextrakten beim Kaninchen.

**Klinik.** Bei Akromegalie haben ERDHEIM (2 Fälle) sowie CUSHING und DAVIDOFF Epithelkörperchenhyperplasien gefunden. CUSHING u. a. berichten über Vergrößerungen der Epithelkörperchen bei dem hypophysären Basophilismus. Auch die Beobachtung von HOFF, der bei einem Fall von Ostitis fibrosa generalisata mit höchstgradiger Störung des Kalkstoffwechsels neben Hyperplasien aller 4 Epithelkörperchen ein basophiles Hypophysenadenom fand, verdient Erwähnung. Eine Kombination von Ostitis fibrosa generalisata mit Hypophysentumoren, zum Teil auch mit Akromegalie haben HADFIELD und ROGERS in 6 Fällen gefunden. Trotz ausgesprochener Osteoporose sind jedoch bei Akromegalie und beim Morbus Cushing pathologisch-anatomisch nachweisbare Änderungen an den Epithelkörperchen auch häufig vermißt worden. Es ist daher sehr fraglich, wieweit die Störungen des Kalkstoffwechsels bei diesen Krankheiten nur Folge einer Stimulierung der Epithelkörperchen sind. Die sich bei Akromegalie und Morbus Cushing entwickelnde Osteoporose entspricht in ihrem klinischen Bilde nicht dem Hyperparathyreoidismus (s. Mineralstoffwechsel). Vom klinischen Standpunkt aus können nur vereinzelte Befunde für die Korrelation Hypophyse-Epithelkörperchen angeführt werden. Die Mehrzahl der hypophysären Erkrankungen zeigt keine Symptome, die für eine Störung dieser Korrelation mit sekundärer Hypo- oder Hyperaktivität der Epithelkörperchen sprechen. Es ist auch sehr auffallend, daß die Osteoporose, die allenfalls als Zeichen einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen gewertet werden kann, sowohl bei Akromegalie als auch bei Morbus Cushing zur Beobachtung kommt.

#### e) Störungen des Inselapparates (pankreatropes Hormon).

**Physiologische Vorbemerkung.** HOUSSAY hat bei seinen zahlreichen hypophysektomierten Hunden nie Änderungen in der Struktur des Pankreas gefunden. 1933 beschrieben ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN die Wirkung eines Hypophysenvorderlappenextraktes auf das Pankreas der Ratte. Die LANGERHANSschen Inseln zeigten eine Vergrößerung und Neubildung. Dieser Extrakt bewirkte eine mäßige Blutzuckersenkung, die beim pankreasektomierten Hund ausblieb. Sie schlossen aus ihren Versuchen, daß im Hypophysenvorderlappen ein Hormon gebildet wird, daß die LANGERHANSschen Inseln stimuliert und zu einer Ausschüttung von Insulin führt. BIERING und BERBLINGER haben diese Befunde bestätigt. BIERING verwandte einen Extrakt, der noch eine Reihe anderer Hormone enthielt, während den erstgenannten Autoren die Trennung der von ihnen als „pankreatropes Hormon“ bezeichneten Substanz von anderen Hypophysenvorderlappenhormonen gelungen ist. Daß dieses Hormon in der Tat eine Ausschüttung von Insulin bewirkt, geht aus den Versuchen von ZUNZ und LA BARRE hervor. Die Autoren stellten eine Anastomose zwischen der Vena pankreatica eines Hundes und der Vena jugularis eines anderen Hundes her. Nach Injektion des pankreatropen Hormons bei Hund 1 fand sich bei dem 2. Tier eine Blutzuckersenkung als Ausdruck einer vermehrten Insulinausschüttung.

Das pankreatrope Hormon läßt sich im Blut und Harn von nicht graviden wie graviden Frauen nachweisen. Es genügt die tägliche Injektion von  $\frac{1}{2000}$  der Tagesmenge des Harnes, um an dem Pankreas der Ratte die charakteristischen Änderungen auszulösen. Der gleiche Effekt ließ sich mit Blutultrafiltraten, die 24 ccm Serum entsprachen, erzielen. Beim Diabetiker fanden sich dieselben Verhältnisse wie beim Gesunden (ANSELMINO und HOFFMANN).

**Klinik.** Angaben über anatomische Änderungen des Pankreas bei hypophysären Krankheiten finden sich nur sehr selten. So hat LLOYD einen Fall beschrieben, bei dem ein malignes Adenom der Hypophyse vorlag und neben einer Hypertrophie von 2 Epithelkörperchen auch eine große Zahl kleiner Tumoren von dem Bau der LANGERHANSschen Inseln bestanden. Die Frage, ob diese Tumoren auch Insulin produziert haben, ließ sich wegen fehlender

klinischer Beobachtung nicht entscheiden. In den zahlreichen Fällen von Akromegalie mit Diabetes mellitus hat sich das Pankreas immer normal gefunden. So sind die pathologisch-anatomischen Unterlagen über die Bedeutung des pankreatropen Hypophysenhormons höchst dürftig.

Auch die Frage, welche Rolle dieses Hormon für die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei hypophysären Krankheiten spielt, ist noch nicht zu entscheiden. Eine Überproduktion müßte ein dem Insulinom ähnliches klinisches Bild hervorrufen. Die häufigen hypoglykämischen Zustände bei SIMMONDSscher Krankheit lassen an derartige Beziehungen denken. Doch wird diese Frage durch den unmittelbaren Nachweis des Hormons, der nach ANSELMINO und HOFFMANN sowohl mit Harn wie Blut möglich ist, zu klären sein.

#### f) Störungen der Thymusdrüse.

**Physiologische Vorbemerkung.** Unsere Kenntnisse über Wirkungen der Hypophyse auf die Thymusdrüse sind sehr gering. SMITH fand, daß unmittelbar nach der Hypophysenentfernung die Thymusdrüse bei Ratten aufhört zu wachsen, doch unterscheiden sich die Gewichtsverhältnisse solcher Thymusdrüsen, bezogen auf das Körpergewicht, nicht wesentlich von denen der Kontrolltiere. Die Involution der Thymusdrüse ist bei den operierten Tieren etwas weiter fortgeschritten. HOUSSAY untersuchte gemeinsam mit LASCANO-GONZALEZ die Thymusdrüse bei Hunden, denen im Alter von 6–10 Wochen die Hypophyse entfernt worden war. Bei 5 von 8 Tieren bestand eine starke Involution der Thymusdrüse. Die Rindenzone fand sich ebenso wie die HASSALLschen Körperchen vermindert. Bei Tieren, denen die Hypophyse nur partiell entfernt worden war, blieben diese Änderungen aus. Auch auf die Befunde von KEMP, der bei Zwergmäusen nach Injektion des Wachstumshormons eine Hypertrophie der Thymusdrüse feststellte, sei hingewiesen. WATRIN und FLORENTIN fanden nach Implantation von Vorderlappen bei infantilen weiblichen Ratten eine verstärkte Rückbildung der Thymusdrüse, von der sie glauben, daß sie Folge der Aktivierung der Schilddrüse ist. Gewisse Wechselwirkungen liegen vor, doch ist es unentschieden, ob diese direkter oder indirekter Natur sind und ob sie auf eine spezifische Substanz in der Hypophyse zurückgeführt werden können.

**Klinik.** Vom klinischen Gesichtspunkt aus läßt sich nur die häufige Beobachtung einer fehlenden Thymusinvolution bei Akromegalie anführen. Bei dieser Krankheit kann die Thymusdrüse sogar hyperplastisch werden. In einer eigenen Beobachtung war die durch den Thymustumor hervorgerufene Atemnot das Symptom, das den Kranken veranlaßte, einen Arzt aufzusuchen. Die Einweisungsdiagnose des Arztes lautete Mediastinaltumor!

#### g) Störungen der Zirbel.

Ein bestimmtes die Funktion der Zirbel steigerndes Hormon der Hypophyse kennen wir nicht. Wechselwirkungen zwischen beiden Organen werden von vielen Autoren angenommen (ENGEL, v. KUPP u. a.). Zirbel und Hypophyse sollen nach diesen Autoren antagonistisch auf die Keimdrüsen einwirken. Die Zirbel hemmt die gonadotrope Funktion der Hypophyse und umgekehrt. v. KUPP hat jetzt den Versuch unternommen, eine Reihe der Symptome hypophysärer Erkrankungen auf eine gleichzeitig bestehende Vergrößerung der Zirbel zu beziehen (s. Abschnitt über Zirbel).

### 3. Störungen in der Tätigkeit der inneren Organe.

#### a) Störungen der Kreislaufregulation.

SCHÄFER (1895) fand als erste Wirkung von Hypophysenextrakten eine Blutdrucksteigerung. Sie beruht auf einer Capillarkontraktion durch das heute als Vasopressin (KAMM) bezeichnete Hormon. Wie dem Oxytocin kommt auch dem Vasopressin die Eigentümlichkeit der Immunisierung zu, d. h. unmittelbar nach einer Injektion spricht der Blutdruck auf erneute Hormonzufuhr nicht an. Bei intravenöser Injektion größerer Hormonmengen findet sich eine herzscheidende Wirkung, die auf einem Coronarspasmus beruht (ANTOPOL und RÖSSLER). Bei subcutaner Injektion ist die Blutdruckwirkung nur abgeschwächt, bei intracisternaler sehr deutlich vorhanden. HELLER und KUSUNOKI fanden



unter diesen Bedingungen am nichtnarkotisierten Hund einen stärkeren und rascheren Anstieg des Blutdruckes als bei intravenöser Gabe. Die Wirkung auf die Coronargefäße blieb völlig aus. Die Übertragung erfolgt auf dem Nervenwege. Nach Nervendurchschneidung bleibt der Blutdruckanstieg aus, doch wird ein Teil des Hormons nach den Feststellungen von HELLER aus dem Liquor resorbiert und gelangt so zur unmittelbaren Wirkung.

Für die Kreislaufverhältnisse, insbesondere den Blutdruck, spielen die Beziehungen Hypophyse-Nebennieren noch eine große Rolle. Wie in dem entsprechenden Abschnitt ausgeführt, produziert die Hypophyse wahrscheinlich 2 Hormone, die das Mark und die Rinde stimulieren. So kann die Hypophyse auf diesem indirekten Weg in die Kreislaufverhältnisse eingreifen. Von den verschiedensten Autoren ist immer wieder über blutdrucksenkende Wirkungen, insbesondere von Vorderlappenextrakten, berichtet worden, die aber nach den kürzlich publizierten Befunden von LARSON auf der Anwesenheit von Histamin beruhen.

Die Frage nach der Bedeutung der Hypophyse in der Blutdruckregulation ist heute noch sehr schwierig zu beantworten. Insbesondere ist die Rolle der 3 in Frage kommenden Substanzen, über die eben kurz berichtet wurde, schwer abzuschätzen. KROGH und REHBERG zeigten, daß beim hypophysektomierten Tier eine starke Erweiterung der Capillaren auftritt. ORIAS fand bei der Kröte nach demselben Eingriff ein Absinken des Blutdruckes. BLOUNT überpflanzte bei Amphibienlarven Hypophysenanlagen, die sich zur Hypophyse entwickelten. Er schuf so den Zustand einer vermehrten Hypophysentätigkeit und fand bei seinen Versuchstieren Herzvergrößerung, Capillarspasmen, Ödeme und Veränderungen am Glomerulus. Auch beim Warmblüter ist die Hypophysenentfernung von einem Blutdruckabfall gefolgt (CUSHING, PAULESCO).

BERBLINGER hat als erster eine Zunahme der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens bei Hypertonie und Urämie gefunden. Diese Befunde sind in der Folgezeit wiederholt bestätigt worden (HOEPLI, SKUBISZEWSKI, KIYONO, KRAUS u. a.). Doch hat FRANK kürzlich durch exakte Zellzählungen gezeigt, daß eine Zunahme der basophilen Zellen für die Hypertonie nicht so unbedingt charakteristisch ist. CUSHING hat eine stärkere Einwanderung von basophilen Zellen in den Hinterlappen als Ausdruck eines Hyperaktivitätszustandes der Hypophyse angesprochen und für die pathologisch-anatomische Grundlage der Hypertonie und insbesondere der Eklampsie gehalten. Doch sind diese Angaben zunächst nur teilweise bestätigt worden (MARCANO, AHLSTRÖM) und können nach den sehr eingehenden Untersuchungen von BERBLINGER, SPARK und SCRIBA als widerlegt gelten. Eine derartige Einwanderung von basophilen Zellen in den Hinterlappen findet sich auch bei völlig normalem Blutdruck relativ häufig. Es ergibt sich höchstens eine Zunahme im Alter. Irgendwelche Angaben über die Bedeutung dieser Einwanderung lassen sich zur Zeit nicht machen.

Die in dem ersten Teil gemachten Ausführungen lassen für die Regulation des Blutdruckes durch die Hypophyse wie für die Entstehung krankhafter Blutdrucksteigerungen zwei Möglichkeiten erkennen. Das Vasopressin kann direkt in die Blutdruckregulation eingreifen oder die Hormone, die die Nebennieren stimulieren, bewirken auf indirektem Wege eine Steuerung des Blutdruckes. Doch ist der endgültige Nachweis des Vasopressins bei Hochdruck nicht gelungen. Das gilt auch für die Befunde von ANSELMINO und HOFFMANN, die bei Eklampsie das Vasopressin in der Blutbahn glaubten nachgewiesen zu haben. Die Nachuntersucher haben festgestellt, daß es sich auch bei diesem Stoff nicht um das Vasopressin handeln kann (THEOBALD, LEVIT u. a.). Die Hinterlappenhormone werden im Blut sehr rasch adsorbiert und entziehen

sich so dem Nachweis, zumal in den Mengen, in denen sie physiologischerweise im Blut vorkommen dürften (HELLER und URBAN). Trotz der eindeutig blutdrucksteigernden Wirkung des Vasopressins im pharmakologischen Versuch bestehen heute keine sicheren Anhaltspunkte für die Bedeutung des Hormons in der Blutdruckregulation.

Anders verhält es sich mit dem corticotropen und adrenaltropen Hormonen. A. JORES gelang der Nachweis von Substanzen in dem Blut von Kranken mit essentieller Hypertonie und mit Morbus Cushing, die wahrscheinlich mit diesen beiden Hormonen identisch sind.

Wenn wir die Frage vom klinischen Gesichtspunkt aus aufrollen, so weist das von CUSHING 1932 aufgestellte Krankheitsbild des basophilen Pituitarismus eindeutig auf die Bedeutung der Hypophyse für die Blutdruckregulation hin. RUGIERI, der kürzlich die gesamte Literatur zu diesem Fragegebiet zusammengestellt hat, berichtet über 31 Fälle von Morbus Cushing, von denen in 27 Fällen Angaben über die Blutdruckhöhe vorlagen. In 25 fand sich eine Blutdruck-erhöhung beträchtlichen Grades und nur 2 Fälle zeigten einen normalen Blutdruck. Meine eigenen oben erwähnten Befunde, ebenso wie die autoptisch häufig festgestellte Hypertrophie der Nebennieren, machen es wahrscheinlich, daß die Blutdruckerhöhung bei dieser Krankheit über die Stimulierung der Nebennieren erfolgt. Auch bei Akromegalie ist gelegentlich über Blutdrucksteigerung berichtet worden, doch ist dies keineswegs ein regelmäßiger Befund. Nach den Feststellungen von BRENNING (76 Akromegale) ist der Blutdruck nur dann erhöht, wenn die Erkrankung jenseits des 40. Lebensjahres beginnt. Unter diesen Bedingungen fand er Blutdrucksteigerung bei Frauen in 60% und in 11% bei Männern. Auch hier könnte man als Ursache an eine verstärkte Tätigkeit der Nebennieren denken, da sich diese autoptisch meist vergrößert finden, doch ist diese Vergrößerung kaum die Folge einer vermehrten Produktion der die Nebennieren stimulierenden Hormone, sondern ist Ausdruck der allgemeinen Splanchnomegalie (BERBLINGER). Auch sonst fehlen in dem klinischen Bild der Akromegalie Zeichen der Nebennierenhyperfunktion, wie sie gerade für den Morbus Cushing charakteristisch sind.

Bei der SIMMONDSSchen Kachexie findet sich ein erniedrigter bis niedrig normaler Blutdruck. Nach RUGIERIs Zusammenstellung bestehen in 60% der Fälle eine Hypotonie und unter 32 Beobachtungen nur zweimal etwas erhöhte Werte. SCHELLONG stellte fest, daß bereits geringe körperliche Anstrengungen, wie das Aufrichten oder Aufstellen, zu einem abnormen Abfall des Blutdruckes führen. Er spricht dieses Verhalten als Ursache für die häufigen Schwächezustände und Ohnmachtsanfälle der Kranken an. Bei der SIMMONDSSchen Kachexie findet sich meist eine Atrophie der Nebennierenrinde, also ein entgegengesetztes Verhalten wie beim Morbus Cushing. Bei den übrigen hypophysären Erkrankungen liegen eindeutige Befunde nicht vor. Auf Grund der Zusammenstellung von RUGIERI scheint bei Dystrophia adiposo-genitalis, bei Zwergwuchs und Diabetes insipidus eine gewisse Neigung zur Hypotonie zu bestehen.

Die experimentellen wie klinischen Beobachtungen zeigen, daß die Hypophyse maßgebend an der Blutdruckregulation beteiligt ist. Darin stimmen heute alle Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigen, überein (BERBLINGER, RUGIERI, CUSHING u. a.). Doch gibt die Klinik bis jetzt nur Anhaltspunkte für eine indirekte Rolle. Das Problem verschiebt sich damit zu der Frage, wie weit die Nebennieren als Ursache hypertotonischer Zustände in Frage kommen, eine Frage, die in diesem Zusammenhange nicht näher erörtert werden soll. J. BAUER glaubt, daß diese Frage durchaus im bejahenden Sinne beantwortet werden kann.

Außer der Blutdruckerhöhung zeigen die Fälle von Morbus Cushing und Akromegalie noch eine auffallende Häufung von arteriosklerotischen Veränderungen in einem mitunter ungewöhnlich frühen Alter. Durch die Experimente von MOEHLIG und OSIUS erfahren diese Beobachtungen eine gewisse Bestätigung. Sie erzeugten durch cholesterinreiche Kost und gleichzeitige Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakten bei Kaninchen eine Arteriosklerose, die stärker war als bei entsprechend ernährten Kontrolltieren. Über weitere Kreislaufstörungen hypophysärer Genese ist wenig bekannt. Nur die Herzhypertrophie bei Akromegalie wie die Herztrophie bei SIMMONDSScher Krankheit seien erwähnt. Sie sind Ausdruck der allgemeinen Splanchnomegalie, bzw. Splanchnomikrie, die diese Krankheiten begleiten.

#### b) Störungen der Nierenfunktion.

Die Beziehungen der Hypophyse zum Wasserhaushalt sind in anderen Abschnitten abgehandelt. Es ist auffallend, daß eine Reihe der Fälle von Morbus Cushing urämisch an einer Nephrosklerose in relativ jungen Jahren gestorben sind und die Annahme eines gewissen Zusammenhanges zwischen dem Grundleiden und dieser Erkrankung liegt nahe. Sie mag zum Teil auf der schon erwähnten frühzeitigen Arteriosklerose beruhen. Es gibt aber eine Reihe weiterer Beobachtungen, die an einen noch tieferen Zusammenhang denken lassen.

In erster Linie hat man, wie bereits in anderen Teilen dieses Abschnittes erwähnt, die Eklampsie und die Schwangerschaftsnierne mit einer Überproduktion an Hypophysenhinterlappenhormonen in Zusammenhang gebracht (HOFBAUER, KÜSTNER, ANSELMINO und HOFFMANN, FAUVET). Daß die Hauptstütze dieser Annahme, die Befunde von ANSELMINO und HOFFMANN über den Nachweis der Hinterlappenhormone in dem Blut Eklamptischer nicht zutrifft, ist bereits erwähnt (THEOBALD, LEVITT u. a.). Trotzdem sollen die übrigen Argumente der Verfechter dieser Theorie nicht verkannt werden. Es wird z. B. darauf hingewiesen, daß die Narkose in der Lage ist, den Ausbruch der Eklampsie und die Verhältnisse der Wasserausscheidung zu verbessern, ebenso wie wir wissen, daß die Hinterlappenwirkungen durch Narkose aufzuheben sind. MARX hat jetzt darüber berichtet, daß es ihm mittels eines besonderen Extraktionsverfahrens gelungen sei, eine antidiuretische Substanz, die in ihrer Wirkung völlig dem Hinterlappenhormon gleicht, in dem Blut nachzuweisen. Er findet diese Substanz in der Schwangerschaft vermehrt und besonders bei der Schwangerschaftsnierne. Auch LICHTWITZ hat auf gewisse Beziehungen zwischen Schwangerschaftsnierne, Nephrosen und hypophysären Störungen hingewiesen. MARX gelang es durch intraventrikuläre Injektion von hyper- wie hypotonischen Salzlösungen, sowie von Hinterlappenextrakten bei gleichzeitiger Gabe von Wasser beim Tier Hämaturie und Albuminurie zu erzeugen. Er weist weiter auf die günstige Wirkung der Lumbalpunktion bei Urämie hin, auch in Fällen, in denen ein vermehrter Hirndruck nicht vorhanden ist und vermutet, daß diese gute Wirkung auch durch Entzug der Hinterlappenhormone, die sich in diesem Liquor nachweisen lassen, bewirkt sein kann. Er kommt zu dem Schluß, daß eine vermehrte Reizwirkung der Hinterlappenhormone auf die Zwischenhirnzentren sicher ein wichtiger Faktor in der Genese nicht nur der Schwangerschaftsnierne, sondern auch der akuten Nephritis ist.

#### c) Störungen der Tätigkeit des Intestinaltraktes.

**Motorische Funktion.** Hypophysenhinterlappenextrakte beeinflussen, wie schon lange bekannt (s. TRENDLENBURG), die motorische Tätigkeit des Magen- und Darmtraktes. DE BIAZIO fand eine Tonuserhöhung der isolierten Muskulatur



von Antrum und Kardia des Magens. Auf den isolierten Dünndarm und insbesondere Dickdarm wirken die Hinterlappenauszüge im Sinne einer Förderung der Peristaltik unter gleichzeitiger Hebung des Tonus (GRUBER u. v. a.). Die Wirkung auf das Ileum ist deutlicher als auf das Jejunum. MELVILLE und STEHLE studierten die Wirkung der beiden Hinterlappenfraktionen Oxytocin und Vasopressin sowohl am isolierten Darm des Hundes als auch beim intakten Tier. Sie stellten eine Erschlaffung der Ring- und Verkürzung der Längsmuskulatur durch Oxytocin fest. Die Vasopressinfraktion bewirkt in erster Linie den Transport des Inhaltes. Bei der SIMMONDSSchen Krankheit beobachten wir einen mangelnden Tonus des Magens und eine stark herabgesetzte Peristaltik. CURSCHMANN hat kürzlich gefunden, daß Vorderlappenmedikation eine echte Magenatonie innerhalb kurzer Zeit behoben hat. Diese Beobachtungen stehen mit den eben erwähnten Experimenten insofern in Widerspruch, als die experimentellen Ergebnisse mit Hinterlappenextrakten gewonnen wurden und über Wirkungen der Vorderlappenextrakte nichts bekannt ist. Es läßt dies daran denken, daß bei der SIMMONDSSchen Krankheit auch eine Hinterlappenunterfunktion beteiligt ist. Auch auf die in ihrer Entstehung durchaus unklaren abdominellen Beschwerden wie Koliken dieser Kranken sei in diesem Zusammenhang hingewiesen. Daß wir von den Hinterlappenextrakten in der Bekämpfung der Atonie und des paralytischen Ileus mit gutem Erfolg therapeutischen Gebrauch machen, sei an dieser Stelle nur kurz erwähnt, ebenso wie die Förderung der Tätigkeit anderer Organe mit glatter Muskulatur (Ureter, Uterus).

**Sekretorische Funktion.** Die Speicheldrüsen zeigen unter der Wirkung der Hinterlappenextrakte eine verminderte Sekretion (TRENDELENBURG). Eine große Zahl von Arbeiten beschäftigt sich mit der Frage der Beeinflussung der sekretorischen Magentätigkeit durch Hinterlappenextrakte. In der älteren Literatur (s. SCHÖNDUBE und KALK) wird über Steigerung und Verminderung der Sekretion berichtet. TRENDELENBURG vermutet, daß viele Untersuchungen mit durch Histamin verunreinigten Präparaten vorgenommen wurden. Die neueren Arbeiten stimmen mehr darin überein, daß die Magensekretion durch Hinterlappenextrakte vermindert wird, und zwar sowohl die Säureproduktion als auch die Pepsinbildung (VAZQUEZ, KUCIK und OLISZEWSKI). Letztere Autoren fanden außerdem eine Zunahme der Chlorausscheidung mit dem Harn und Abnahme des Chlorgehaltes des Blutes. Vielleicht hängt die Abnahme der Salzsäureproduktion nur mit der chlorausschüttenden Wirkung der Hinterlappenextrakte zusammen. Die Erklärung sehen die meisten Autoren in einem Angriffspunkt der Hinterlappenextrakte an den parasympathischen Zentren. Diese Vermutung erhält durch weitere Untersuchungen eine gewisse Bestätigung. DODDS, NOBLE und SMITH erzielten mit sehr großen Mengen (700 V.E.) beim Kaninchen schwere Geschwürsbildung mit Magenblutungen, später auch durch häufigere Verabfolgung etwas kleinerer Dosen (4malige subcutane Injektion von 5 cem eines Standardextraktes). Am Fistelhund fanden sie eine deutliche Hemmung der Salzsäureproduktion. Gleichzeitig entwickelte sich bei den Tieren eine schwere Anämie. Diese Befunde wurden von LUCCHESI und ZILIOI bestätigt, die weiter feststellten, daß nach Vagusdurchschneidung diese Wirkung ausblieb. Diese Befunde leiten über zu den interessanten Versuchen von CUSHING, der nach intraventrikulärer Injektion von Hinterlappenextrakten beim Menschen eine Zunahme der Magenmotilität, vermehrten Tonus, Supersekretion und Erbrechen feststellte. Durch Atropin ließ sich diese Wirkung aufheben. Auf Grund von klinischen Beobachtungen über die Entstehung akuter Magengeschwüre im Anschluß an cerebrale Blutungen, Hirntumoren und Hirnoperationen, glaubt CUSHING, dem Zwischenhirn und hier den parasympathischen Zentren in der Ätiologie des Magenulcus eine große Rolle zuschreiben zu dürfen.

Es scheint also auf Grund dieser Befunde, als wenn die Hypophysenhinterlappenhormone eine Vagusreizung bewirken und so auch in die Regulation der Tätigkeit des Magen- und Darmtraktes eingreifen.

Die hemmende Wirkung der Säureproduktion durch Hinterlappenextrakte haben DROUET und SIMONIN sowie ROSSISKY und Mitarbeiter therapeutisch gegen Superacidität angewandt. DROUET und SIMONIN fanden ebenso wie LANGERON und Mitarbeiter auch eine abgeschwächte Histaminwirkung, wenn gleichzeitig Hinterlappenextrakt injiziert wurde. Störungen der Magensekretion sind bei hypophysären Erkrankungen sehr häufig beobachtet worden. ANDRENCCI fand z. B. bei Dystrophia adiposo-genitalis und bei Morbus Cushing eine Achylie. Bei Akromegalie ist gelegentlich eine Supersekretion und Superacidität gesehen worden. Bei der SIMMONDSSchen Kachexie ist eine verminderte Säureproduktion die Regel. BELTRAMETTI fand in einem Falle von Diabetes insipidus und in einem von Akromegalie eine Superacidität, bei einem weiteren Akromegalen eine Subacidität. In seinen Versuchen bewirkten auch Vorderlappenextrakte eine Dämpfung der Säureproduktion. Er glaubt, daß eine direkte Hormonwirkung hier vorliegt.

#### d) Störungen der Leber.

Die Beziehungen der Hypophyse zu der Leber ergeben sich auf Grund der Tatsache, daß die Leber das Zentralorgan des intermediären Stoffwechsels darstellt. Am hypophysectomierten Tier fanden ADAMS und WARD eine auf Fettzunahme beruhende Vergrößerung der Leber. Vom klinischen Gesichtspunkt aus verdient die Beobachtung von PAISSEAU und OUMANSKY Erwähnung, die bei einem 34jährigen Patienten mit akromegalen Zeichen, aber ohne nachweisbaren Hypophysentumor eine Lebercirrhose mit Splanchnomegalie fanden. Wieweit dies nur ein zufälliges Zusammentreffen ist, bleibe dahingestellt.

Die Motilität der Gallenblase wird durch Hinterlappenextrakte beeinflusst. Es kommt zu einer Kontraktion und Ausschüttung der Galle. Nach den Untersuchungen von NISSEN sind aber nur Gesamtextrakte des Hinterlappens und nicht seine einzelnen Fraktionen wirksam. Dies gilt sowohl für die isolierte Gallenblase wie für die Motilitätsprüfung beim Menschen. BALTACÉANTO und Mitarbeiter fanden, daß Vorderlappenextrakte die Gallensekretion fördern. Sonst liegen wenig Anhaltspunkte für eine Beeinflussung der Gallenproduktion vor.

#### e) Störungen des Blutes sowie des blutbildenden Systems.

Hypophysectomierte Hunde zeigen nach HOUSSAY und Mitarbeitern einen etwas reduzierten Hämoglobingehalt und verminderte Erythrocytenwerte. NITZESCU sowie LA BARRE und PATALANO fanden eine beschleunigte Gerinnung unter der Wirkung von Hypophysenhinterlappenhormonen. DODDS, NOBLE und SMITH sahen nach hohen Hinterlappendosen regelmäßig eine schwere Anämie. Sie sprechen direkt von einem anämisierenden Faktor. Doch zeigten GILMAN und GOODMAN, daß diese Anämie nur die Folge der starken Wasserretention im Blut ist. Hypophysär Erkrankte zeigen mannigfache Störungen ihres Blutbildes. Die Zahl der Erythrocyten sowie des Hämoglobingehaltes kann vermehrt oder auch vermindert sein. Polyglobulie findet sich gelegentlich bei der Akromegalie sowie beim Morbus Cushing. GUILLAIN und Mitarbeiter fanden Erhöhung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte auch bei Dystrophia adiposo-genitalis, Infantilismus und Diabetes insipidus. Besonders eindrucksvoll ist ein Fall von Akromegalie, der vor der Operation 6,3 Mill. Erythrocyten und ein Jahr nach der Operation 4,8 Mill. aufwies. BALLIF und BRIESE sowie NAESTRINI fanden eine perniziöse Anämie bei Akromegalie. Im ganzen gesehen sind jedoch Anämien, fast ausnahmslos vom sekundären Typ, häufiger als Polyglobulien. Bei der SIMMONDSSchen Krankheit ist eine geringfügige Reduktion von Hämoglobin und Erythrocyten die Regel. Sie kann, wie die Beobachtung von P. MÜLLER zeigt, der in einem Fall ein Blutbild von 25% Hämoglobin und 1,2 Mill. Erythrocyten feststellte, gelegentlich sehr hohe Grade annehmen. Auch das weiße Blutbild

bietet einige Besonderheiten. Die Zahl der Leukocyten ist normal bis niedrig. In dem eben zitierten Fall von MÜLLER betrug sie nur 2000. Im Ausstrich finden sich meistens eine Lymphocytose und eine Eosinophilie (etwa 8%). Dieses Blutbild bietet an sich nichts Spezifisches und es braucht nicht vorhanden zu sein. Doch ist es immer wieder bei hypophysären Erkrankungen beobachtet, so daß ihm ein diagnostischer Wert nicht abgesprochen werden kann.

Die Ursache für diese Änderungen in der Blutbeschaffenheit wird von fast allen Untersuchern in zentralen Regulationsstörungen gesehen. Ein unmittelbarer Einfluß der Hypophysenhormone auf das Blutbild ist jedenfalls im Experiment nie beobachtet worden. Untersuchungen über Wirkungen der Hypophyse auf das Knochenmark liegen nicht vor, hingegen eine Reihe von Befunden über die Beziehungen der Hypophysenhormone zu der Milz. HOUSSAY und LASCANO-GONZALEZ fanden das Milzgewicht bei 42 hypophysenlosen Hunden unverändert. Die MALPIGHISCHEN Körperchen hatten zugenommen und die Milzfollikel waren wesentlich größer. Amerikanische Autoren (FRIEDGOOD sowie PERLA) erzielten mit Hypophysenextrakten eine Vergrößerung der Milz. FRIEDGOOD verwandte das thyreotrope Hormon und läßt die Frage, wie weit die erzielte Milzvergrößerung mit diesem Hormon bzw. mit der Stimulierung der Schilddrüse in Zusammenhang steht, offen. PERLA fand bei hypophysektomierten Ratten eine Atrophie der Milz und bei normalen Tieren nach Injektion von alkalischen Hypophysenvorderlappenextrakten nach 10 Tagen eine Vergrößerung auf das Doppelte mit einer Hyperplasie der Reticulum- und Endothelzellen der Pulpa und zahlreichen lymphoiden Elementen. Es gelang PERLA, den wirksamen Stoff von den übrigen uns bekannten Hormonen abzutrennen und er schließt, daß die Hypophyse einen speziell das Wachstum der Milz stimulierenden Stoff produziert.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus wissen wir wenig über Änderungen der Milz bei hypophysären Erkrankungen. Die Vergrößerungen der Milz bei Akromegalie dürften mit der allgemeinen Splanchnomegalie als Folge der Überproduktion des Wachstumshormons in Zusammenhang stehen.

#### f) Störungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde.

Das Aussehen hypophysärer Kranker ist für die verschiedensten Erkrankungen sehr charakteristisch. Dies ist nicht zuletzt die Folge von bestimmten Änderungen in der Beschaffenheit der Haut und der Haare. Bei den mannigfaltigen und zum Teil noch ungeklärten Beziehungen des innersekretorischen Systems zu der Haut und ihren Anhangsgebilden ist es kaum möglich, diese Änderungen in einem unmittelbaren Zusammenhang mit den Funktionsstörungen der Hypophyse zu bringen. Es ist wahrscheinlicher, daß sich hier die Wirkungen der Störungen auch der anderen Drüsen (Keimdrüse, Schilddrüse, Nebennieren) überschneiden. Das Fell hypophysektomierter Tiere wird struppig, spärlich und verliert seinen Glanz wie seine Glätte. SCOZ sowie SNOW und WHITEHEAD zeigten, daß sich alle diese Störungen bei der Ratte durch Hypophysenvorderlappenextrakte beheben lassen. Nach den interessanten Befunden von BISSONETTE steht auch der Wechsel des Haarkleides im Frühjahr und Herbst mit der Hypophyse in Zusammenhang. Er bleibt beim hypophysektomierten Tier aus.

Bei hypophysären Unterfunktionszuständen, insbesondere bei der Dystrophia adiposo-genitalis, zeigt die schlecht durchblutete und leicht gedunsene Haut eine eigenartig weiche, glatte Beschaffenheit. Nur wenn eine erhebliche Schilddrüsenhypofunktion gleichzeitig besteht, wird sie rau und ähnelt mehr der Hautbeschaffenheit beim Myxödem. Beim Zwergwuchs ist hingegen die Haut, besonders im Gesicht, rau und runzelig und ähnelt der Hautbeschaffenheit im Greisenalter (Geroderma). Auch bei Morbus Cushing ist die Haut rau und schuppig. Durchblutungsstörungen der Haut sind bei dieser Krankheit besonders häufig, sie führen zu Ekchymosen und zur Erythromelalgie. Das vollblütige Aussehen ist durch feinste capillare Erweiterungen bedingt. Die auf Capillarspasmen beruhenden Akroparästhesien sind für die Akromegalie besonders charakteristisch. Sie sind nach BORAK als hypophysäres Symptom zu werten. Der Morbus Cushing zeigt als weitere Hautveränderung das sehr charakteristische Symptom der breiten rötlichblau gefärbten Striae. SCHILLING fand dieses Symptom auch in einem Fall von Arachnodaktylie und glaubt, daß es hypophysär bedingt sei. HORNECK erzeugte durch Nebennierenrindenextrakt bei endokrin gestörten Patienten Striae. Es spricht nicht für die



alleinige Bedeutung der Nebennierenrinde, daß dieses Symptom gerade bei Morbus Cushing häufiger ist als bei Nebennierenadenomen. Vermehrte Pigmentationen kommen bei SIMMONDSScher Kachexie wie bei Morbus Cushing zur Beobachtung. Diese erreichen jedoch selten so hohe Grade wie bei der ADDISONschen Krankheit und auch das Kolorit spielt etwas mehr ins Rotbraune als bei dieser.

Die Sekundärbehaarung fehlt bei hypophysär Kranken dann, wenn gleichzeitig eine genitale Hypofunktion vorliegt. Der Ausfall auch des Haupthaares ist sehr charakteristisch für die SIMMONDSSche Krankheit. Alopecia areata ist gelegentlich bei Akromegalie beobachtet. CANTILO gelang es, eine Alopecie durch gonadotropes Hormon zum Verschwinden zu bringen. Vermehrte Behaarung und bei Frauen männlicher Behaarungstyp ist für den Morbus Cushing charakteristisch und wird gelegentlich auch bei Akromegalie angetroffen. Brüchigkeit der Nägel ist ein häufiges Symptom der SIMMONDSSchen Krankheit. Insgesamt dürfen wir sagen, daß den Änderungen in der Hautbeschaffenheit und Behaarung großer diagnostischer Wert zukommt.

### g) Störungen des Auges.

H. ZONDEK und KOEHLER haben als erste darauf hingewiesen, daß zwischen der Hypophyse und dem Auge Beziehungen vorliegen. Augenstörungen, und zwar Astigmatismus, Hypermetropie und Myopie sowie Strabismus sollen sich bei hypophysären Kranken in besonderer Häufung finden. Insbesondere läßt das Krankheitsbild der Retinitis pigmentosa an derartige Zusammenhänge denken. Die Autoren beschrieben 4 Fälle, die neben der Retinitis pigmentosa Zeichen einer Zwischenhirnstörung aufwiesen. Auch die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit, für die wir eine hypophysäre Störung als Ursache annehmen und die immer mit einer Retinitis pigmentosa verbunden ist, spricht für einen derartigen Zusammenhang. Auch die Linsennektomie bei Arachnodaktylie, die hypophysärer Genese sein soll (SCHILLING), sei hier erwähnt.

Die direkte nervöse Verbindung zwischen Hypophyse und Auge und die Wirkungen des Lichtes auf die Hypophysentätigkeit sind bereits in anderen Abschnitten angeführt (s. S. 267). Durch eigene Untersuchungen gemeinsam mit CÄSAR konnte ich den Nachweis bringen, daß das Melanophorenhormon die Pigmentwanderung des Auges zur Dunkelstellung auslöst. Ferner habe ich darüber berichtet, daß eine Lösung von Melanophorenhormon in das menschliche Auge eingeträufelt die Adaptationszeit beschleunigt. Dieser Befund wurde von BUSCHKE nicht bestätigt. In noch nicht veröffentlichten Untersuchungen habe ich jedoch festgestellt, daß gereinigte Lösungen des Melanophorenhormons, die BUSCHKE für seine Versuche nicht zur Verfügung standen, doch in der Lage sind, den früher von mir gefundenen Effekt zu erzielen. Bei den Beziehungen, die das Melanophorenhormon zu der Pigmentwanderung, nicht zu der Pigmentbildung hat, ist es naheliegend, gerade die Befunde einer Retinitis pigmentosa mit Störungen in der Produktion des Hormons in Zusammenhang zu bringen, wie es H. ZONDEK und KOEHLER auch getan haben. Doch ist Sicheres hierüber zur Zeit noch nicht bekannt.

Es sei an dieser Stelle noch kurz etwas eingeschaltet über das von B. ZONDEK und KROHN dargestellte „Intermedin“. Dieses Hormon, dem ZONDEK wegen seiner Bildung im Zwischenlappen den eben erwähnten Namen gab, weicht in seinem biologischen wie chemischen Verhalten nach eigenen Untersuchungen von dem Melanophorenhormon ab. Es ist auch in der menschlichen Hypophyse und dem Zwischenhirn vorhanden, doch haben die eingehenden Untersuchungen von ZONDEK über weitere Funktionen dieses Hormons kein greifbares Ergebnis zeitigt.

### h) Störungen der Brustdrüse.

Die Hinterlappenextrakte befördern die Milchsekretion (OTT und SKOTT, SCHÄFER u. a.). Da die Gesamtmilchmenge nicht zunimmt (MAXWELL und ROTERA), ist es wahrscheinlich, daß durch eine Kontraktion der glatten Muskulatur nur eine vermehrte Auspressung bewirkt wird (SCHÄFER). Hingegen kommt den Vorderlappenextrakten eine ausgesprochene Förderung der Milchbildung zu. RIDDLE und dessen Mitarbeiter isolierten ein von diesen Autoren als „Prolactin“ bezeichnetes weiteres Hypophysenhormon. Es bewirkt bei der durch Follikulin aufgebauten Milchdrüse das Einsetzen der Milchsekretion. Beim hypophysenlosen Tier bleibt die Milchsekretion aus. Nach den Befunden von EHRHARDT soll auch der Mutterinstinkt mit diesem Hormon in einem gewissen Zusammenhang stehen.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus sind diese Untersuchungen interessant im Hinblick auf das nicht ganz seltene Vorkommen einer Galaktorrhöe bei Hypophysentumoren. So berichtet z. B. SALUS über einen Hypophysengangstumor, der 9 Monate lang bis zum Tode zu einer Galaktorrhöe geführt hatte. Es fand sich eine hyperplastische Hypophyse. Histologisch zeigte sie ein der Schwangerschaftshypophyse nicht unähnliches Bild. VAN DER SCHEER und HEMMES berichteten über 4 Fälle von Galaktorrhöe. Zweimal handelt es sich um Akromegalie, in dem 3. Fall um eine Frau, bei der infolge eines Tumor cerebri im Anschluß an einen Partus die Milchsekretion nicht mehr sistierte. Autopsisch erwies sich die Hypophyse als völlig intakt, ebenso wie in ihrer 4. Beobachtung, einer postpueralen Encephalitis. Sie schließen aus diesen Beobachtungen, daß das Diencephalon für die Entstehung der Galaktorrhöe wichtiger ist als die Hypophyse. Auf Grund der eingangs erwähnten experimentellen Befunde ist es wohl kaum zweifelhaft, daß das Prolactin in der Entstehung dieser Formen von Galaktorrhöe doch eine Rolle spielt. Auch hier dürften die Verhältnisse wohl ähnlich liegen wie wir es für eine große Zahl anderer Hormone (Fettstoffwechsel, Wasserhaushalt) immer wieder festgestellt haben. Sowohl eine Schädigung der Produktionsstätte als eine Schädigung der die Produktion regulierenden Zentren kann dieselbe Störung auslösen.

### i) Störungen des Zahnsystems.

Störungen des Zahnsystems sehen wir bei einigen hypophysären Erkrankungen als Folge der Änderungen in der Kieferbildung. So führt die Vergrößerung des Kiefers bei Akromegalie zu einem Weiterwerden der Zahnlücken und der bei der SIMMONDSSchen Krankheit so häufig beobachtete Schwund des Processus alveolaris zu einem mitunter vollständigen Zahnausfall. Beide Symptome sind für die betreffenden Krankheiten charakteristisch. Auch vermehrte Caries ist bei hypophysären Unterfunktionszuständen recht häufig. Bei hypophysärem Zwergwuchs ist die Dentition verzögert. Es kommen Stellungsanomalien der Zähne und mißgebildete Zähne vor.

### 4. Symptome als Folge einer Vergrößerung der Hypophyse.

Größenänderungen der Hypophyse schädigen die Nachbarschaft oder führen zu Allgemeinsymptomen. Da es keine hypophysäre Erkrankung gibt, die nicht auch durch einen Tumor ausgelöst werden kann, so ist die Feststellung derartiger Zeichen für alle hier abzuhandelnden Krankheiten von Bedeutung. Diese Zeichen zerfallen in drei Gruppen:

1. die Schädigung der Sella turcica;
2. die Schädigungen benachbarter Nerven, in erster Linie des Opticus;
3. die allgemeinen Tumorsymptome.

#### a) Die Veränderungen der Sella turcica.

Der Röntgenuntersuchung der Sella turcica kommt heute in diagnostischer Hinsicht die allergrößte Bedeutung zu. Für eine eingehende klinische Untersuchung und Beurteilung muß heute die Vornahme einer derartigen Untersuchung unbedingt gefordert werden. Die Hypophyse selbst oder auch Hypophysentumoren sind in den seltensten Fällen darstellbar. Dieses gelingt nur, wenn Kalkeinlagerungen vorhanden sind, oder der Tumor als Schatten in die Keilbeinhöhle hineinragt. Unter allen anderen Umständen sind wir zur Beurteilung der Verhältnisse auf die Sella turcica angewiesen. Dieses hat zur Voraussetzung, daß das Flächenprofil der Sella der Größe der Hypophyse entspricht. Alle Untersucher, die sich mit dieser Frage beschäftigen, kommen zu dem Urteil, daß dieses mit wenigen Ausnahmen zutrifft (HAAS, KOVČAS, BOKELMANN u. a.), während eine feste Relation zwischen der Größe des Türkensattels und der Größe der Hypophyse in räumlicher Beziehung nicht vorliegt.

Die Beurteilung der Sella wird jedoch durch eine Reihe von Umständen außerordentlich erschwert. Sie erfordert sehr viel Erfahrung und ist heute zum überwiegenden Teil Sache des Facharztes geworden. Eine einwandfreie Aufnahmetechnik ist erste Voraussetzung. Die Aufnahme wird im Stehen oder Liegen gemacht, der Kopf muß mit seiner mittleren Sagittalebene parallel zu der Platte liegen. Ein Fokusabstand von 60–70 cm wird als günstig angegeben. Genaue Zentrierung und Vornahme einer beiderseitigen Profilaufnahme und für gewisse Fälle auch eine okzipito-frontale Aufnahme, auf der sich das Dorsum sellae

auf das Stirnbein projiziert, sind erforderlich. Auch stereoskopische Bilder, insbesondere zur Erkennung asymmetrischer Zerstörungen der Sella, führen in vielen Fällen weiter. Der Gebrauch einer BUCKY-Blende wird nicht von allen Autoren für erforderlich gehalten. Das Wesentliche ist eine „Standardisierung“ der Technik (FARBEROW). Die Beurteilung wird dadurch erschwert, daß es keinen Abschnitt des Skelettsystems gibt, der so viele Variationen zeigt wie die Sella turcica. So berichten selbst erfahrene Röntgenologen darüber, daß die Grundfrage „normal“ oder „pathologisch“ in vielen Fällen nicht zu entscheiden ist. Dies gilt insbesondere für die Frühdiagnostik. Der hohe Grad der Variationen erhellt am besten aus dem Vorschlag von HAAS, das Röntgenbild der Sella zum Identitätsnachweis zu benutzen, da niemals völlig übereinstimmende Bilder vorkommen.

Für die Beurteilung sind die Größenverhältnisse und die Strukturveränderungen maßgebend. Man hat sich bemüht, die Größenänderungen der Sellaprofilfläche exakt zu fassen. Eine derartige Bestimmung wird durch Ausmessung des Tiefen- und des Querdurchmessers, oder durch Bestimmung des Flächeninhaltes mittels durchsichtigen Millimeterpapiers, vorgenommen. KORNBLUM gibt als Tiefendurchmesser den Mittelwert von 8 mm und als Querdurchmesser einen solchen von 10 mm an. Abweichungen nach unten besagen nichts, die obere Grenze liegt bei 10 bzw. 12 mm. Andere Autoren wie CAMP geben 5—16 und 4—12, PANCOAST 6—12 und 5—10 mm an. Versuche zur Bestimmung des Flächeninhaltes sind in erster Linie von HAAS, KOVÁSC und BOKELMANN mitgeteilt worden. Bezüglich technischer Einzelheiten sei auf die Mitteilung von HAAS verwiesen. Eine Hauptschwierigkeit bei diesen Messungen liegt darin, daß sich häufig mehrere Konturen projizieren und es schwierig ist, unter diesen die richtige zu finden. Des weiteren ist die „Sellaprofilfläche“ (BOKELMANN) einer sehr breiten Variation ausgesetzt. Die Ausmessung der Sella führt zu den zuverlässigsten Resultaten, wenn sie vergleichend bei ein und demselben Menschen durchgeführt wird, während die absoluten Zahlen nur mit Vorsicht zu werten sind. Besonders schwierig sind diese Verhältnisse bei der Größenbeurteilung der Sella kindlicher Schädel. Auch hierüber liegen eine Reihe von sorgfältigen Untersuchungen von HAAS, SARTORIUS, SCHUTZE, BRILL, STEIERT und KOVÁSC vor. Die verschiedensten Untersucher kommen zu bemerkenswert übereinstimmenden Resultaten. Ich gebe hier eine Tabelle wieder, aus der Arbeit von KOVÁSC, die die Entwicklung der Sellaprofilfläche bis zum 24. Lebensjahr angibt.

Tabelle 2. Schwankungsbreite der Normalwerte.

Monate		Jahre	♂	♀	Jahre	♂	♀
Neugeboren	7—13	3	39—56	26—44	14	45—85	50—87
III.	9—18	4	40—60	36—56	15	48—88	51—91
VI.	12—22	5	41—64	42—62	16	50—91	53—94
IX.	16—27	6	42—67	45—65	17	53—94	56—98
XII.	19—30	7	42—69	45—68	18	56—97	58—101
XV.	21—35	8	42—70	45—71	19	59—100	61—105
XVIII.	23—39	9	42—70	45—74	20	62—103	63—107
XXI.	25—42	10	42—70	46—76	21	65—106	66—109
XXIV.	27—45	11	42—70	47—79	22	68—109	69—111
		12	42—76	48—82	23	70—112	70—113
		13	42—82	49—82	24	74—115	74—115

Vom 24. Lebensjahr ab kann mit konstanten Verhältnissen gerechnet werden. Bei Hydrocephalus int. wie bei allen Prozessen, die einen vermehrten Hirndruck verursachen, finden sich besonders bei dem noch leichter formbaren kindlichen Schädel Werte, die außerhalb der oberen Streuung liegen (BRILL). Doch hat es auch nicht an Widersprüchen gegen diese Methode gefehlt. LÖW-BEER betonte, daß es absolute Maße für die Sellagröße, die auch durch die primäre Keimanlage des Schädels in ihrer Form bestimmt wird, nicht gibt. FARBEROW meint, daß alle diese quantitativen Methoden nur mit großer Vorsicht gewertet werden dürfen.

Die Frage, wieweit Verkleinerungen der Sella als pathologisch gelten können, ist lange diskutiert worden und alle Untersucher sind sich darüber einig, daß eine kleine Sella nur mit größter Vorsicht auf eine kleine Hypophyse schließen läßt. In letzter Zeit hat jedoch BOKELMANN auf Grund ausgedehnter Untersuchungen festgestellt, daß eine kleine Sellaprofilfläche doch in etwa 60% durchweg kleinen Hypophysen, sonst mittelgroßen, niemals aber großen entspricht. Er fand weiter, daß in den Fällen mit kleinen Sellaprofilflächen (unter 62 qmm) bei Frauen sehr häufig gleichzeitig ein Hypogenitalismus vorliegt. Aus diesen Untersuchungen würde sich also ergeben, daß Sellaprofilflächen unter 60 qmm Schlüsse auf hypophysäre Unterfunktion zuließen. Auch DEL BUONO, der sich sehr eingehend mit der Frage beschäftigt hat, kommt zu dem Schluß, daß eine kleine Sella häufig mit



hypophysären Ausfallserscheinungen kombiniert auftritt. Besonders schwierig ist die Beurteilung im kindlichen Alter. Hier trifft man häufig Varianten, die nicht als normal gelten können, obwohl Funktionsstörungen der Hypophyse sie nicht notwendig zu begleiten brauchen. Nach DEL BUONO sind derartige Varianten: der zu weite oder zu enge Sella-eingang, sellare oder parasellare Verkalkungen (BÄNDER, CLIVUS) und Hyperostosen.

In diesem Zusammenhang müssen noch gewisse Anomalien erwähnt werden, denen gelegentlich auch eine pathologische Bedeutung zukommt: die Brückenbildungen und Kalkeinlagerungen in den die Fortsätze verbindenden Bändern der Dura. Die Brückenbildungen fand FARBEROW in 10% aller seiner Schädelaufnahmen, BOKELMANN in 50% seiner Frauen mit hypophysär bedingter genitaler Dystrophie. Im allgemeinen wird man diesen Brücken keine allzugroße Bedeutung zumessen dürfen. An Kalkschatten kommen solche in der Hypophyse (verkalkte Nekrosen), oberhalb der Hypophyse (ERDHEIMSche Tumoren) und seitlich von der Hypophyse (Kalkeinlagerungen in der Carotis) zur Beobachtung.

Formveränderungen und Destruktionen lassen sich mit größerer Sicherheit feststellen und spielen in der Erkennung der sellaren wie parasellaren Tumoren eine sehr wichtige Rolle. Je nach der Lokalisation des Tumors kennen wir eine Reihe von spezifischen Symptomen, die besonders im Röntgenbild ihren Ausdruck finden.

Das *Dorsum sellae* sowie die *Proc. clin. post.* sind auch unter normalen Bedingungen in ihrer Stellung wie in ihrem Kalkgehalt sehr variabel. Selbst ein völliges Fehlen des Dorsum und der *Proc. clin. post.* ist nicht unbedingt pathologisch. Trotzdem spielen die sich hier lokalisierenden Änderungen, die z. B. nach KORNBLUM in 97,3% aller Tumoren der mittleren Schädelgrube zur Beobachtung kommen, eine sehr große Rolle. ERDÉLYI betont, daß eine einzige Abweichung an dem Dorsum keinerlei Schlüsse zuläßt. Nur das gleichzeitige Bestehen mehrerer Störungen des Sellabildes kann unter Berücksichtigung des klinischen Befundes als pathologisch gewertet werden. Auch die Kombination einer Kalkabnahme mit einem in seiner Stellung veränderten Dorsum ist auf Tumor verdächtig. RAAB hat bei Dystr. adip. gen. ein dickes, etwas steil gestelltes Dorsum in Fällen mit sonst negativem Befund als Krankheitsursache angesprochen und gemeint, daß ein solches Dorsum durch Druck den Hypophysenstiel und den Boden des 3. Ventrikels schädige. DEL BUONO und Soós stimmen diesen Befunden zu. Andere Autoren, wie z. B. FARBEROW, haben sich dieser Meinung nicht angeschlossen. Auch vermehrter Hirndruck, insbesondere ein Hydrocephalus internus, schädigt in erster Linie Dorsum und *Proc. clin. post.* Es tritt eine Kalkarmut auf und das Dorsum nimmt eine kurze, spitze, keilförmige Gestalt an. Im Gegensatz zu Tumoren sind die durch gesteigerten Hirndruck hervorgerufenen Änderungen immer symmetrisch.

Die verschiedenen Formen des *Sellabodens* faßt die folgende Abbildung 6 nach KORNBLUM in Skizzenform zusammen. Eine einfache Ausweitung bei im übrigen geradlinigen und völlig erhaltenen Konturen findet sich bei intrasellaren Adenomen. Die mehrfach gebrochene Linie (Abb. 6b) oder eine doppelte Kontur sind die Folge eines Zerstörungsprozesses des Knochens. Die doppelte Kontur findet sich bei nur halbseitiger Knochendestruktion und ist meist begleitet von einer homonymen Hemianopsie (KORNBLUM). Bei einem weiter fortgeschrittenen Zerstörungsprozeß kann schließlich der Boden völlig verschwinden und die Tumoren brechen in die Keilbeinhöhle durch. PANCOAST hat darauf hingewiesen, daß dieses Ereignis von einem Nachlassen des Hirndruckes gefolgt ist. Er beschrieb auch das Eindringen von Luft in die Schädelhöhle als Folge eines Durchbruches des Sellabodens.

Die Formveränderungen des *Tuberculum sellae* und der *Proc. clin. ant.* zeigt die weitere Skizze (Abb. 7) nach KORNBLUM. Die *Proc. clin. ant.* sind im ersten Lebensjahr noch knorpelig. Beim Erwachsenen variieren sie nach Form und Größe erheblich. Eine Aushöhlung des Tuberculum findet sich in erster

Linie bei der Akromegalie (Abb. 7, 2). Die Zerstörungen bestehen in Verkürzungen, Zuspitzungen und Arosionen. Erstere beobachtet man bei erhöhtem intracerebralem Druck.

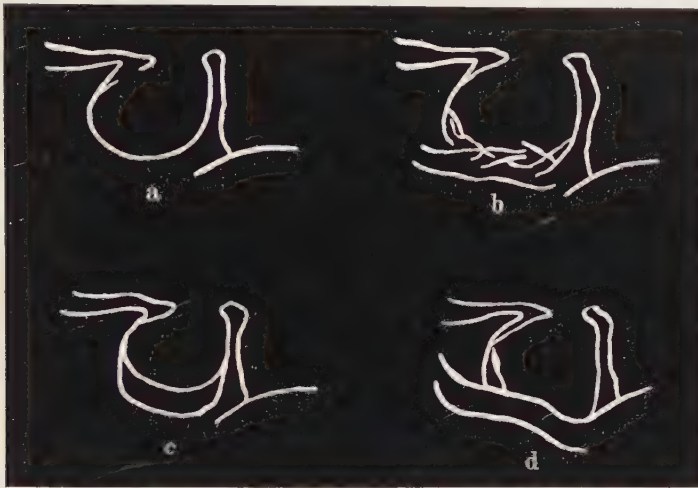


Abb. 6 a-d. Verhalten des Sellabodens. a Obwoh arodiert, hat der Boden das Aussehen einer normalen Fossa bewahrt (19 %). b Multiple gebrochene Linien (39,1 %). c Doppelter Boden (17,6 %). d Das Verschwinden des Bodens (24,3 %). (Nach KORNBLUM.)

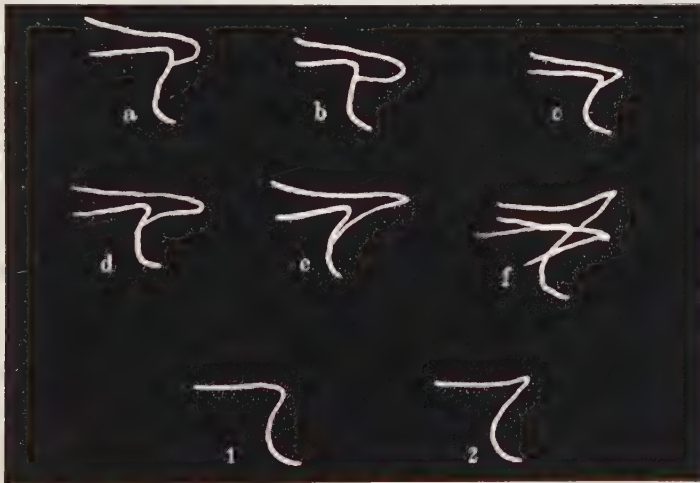


Abb. 7 a-f, 1 u. 2. Die Formveränderungen des Tuberculum sellae und der Proc. clin. ant. a Normaler Proc. clin. ant. (13,4 %). b Elongation (23 %). c Verkürzung (6,8 %). d Elongation und Arosion (37,9 %). e Sichelform. f Asymmetrische Arosion (18,9 %). 1 Normales Tuberculum sellae. 2 Charakteristische Deformation des Tuberculum (58,2 %). (Nach KORNBLUM.)

Aus diesen kurzen Angaben ergeben sich ohne weiteres die nicht unerheblichen Schwierigkeiten, die sich der Deutung von Röntgenbildern der Sella entgegenstellen. Alle Untersucher und Kenner machen immer wieder darauf aufmerksam, daß die Beurteilung von Formveränderungen, die auch als normale Varianten zur Beobachtung kommen, nur dann möglich ist, wenn der gesamte übrige Befund mit in Rechnung gestellt wird.

## b) Die Schädigungen der benachbarten Nerven.

Tumoren der mittleren Schädelgrube schädigen in erster Linie den Opticus und das Chiasma opticum. Je nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sind bei den engen anatomischen Beziehungen aber auch Schädigungen des Oculomotorius, des Trochlearis, des Trigeminus und des Olfactorius möglich und gelegentlich beobachtet. Praktisch spielen diese gegenüber derjenigen des Opticus eine sehr untergeordnete Rolle. Infolge der besonderen topographischen Beziehungen des Chiasma opticum zu der Hypophyse entwickelt sich in der Mehrzahl der hier in Frage kommenden Erkrankungen eine bitemporale Hemianopsie. Sie wurde z. B. von HIRSCH in 84% aller Fälle gesehen. Es scheint überflüssig,

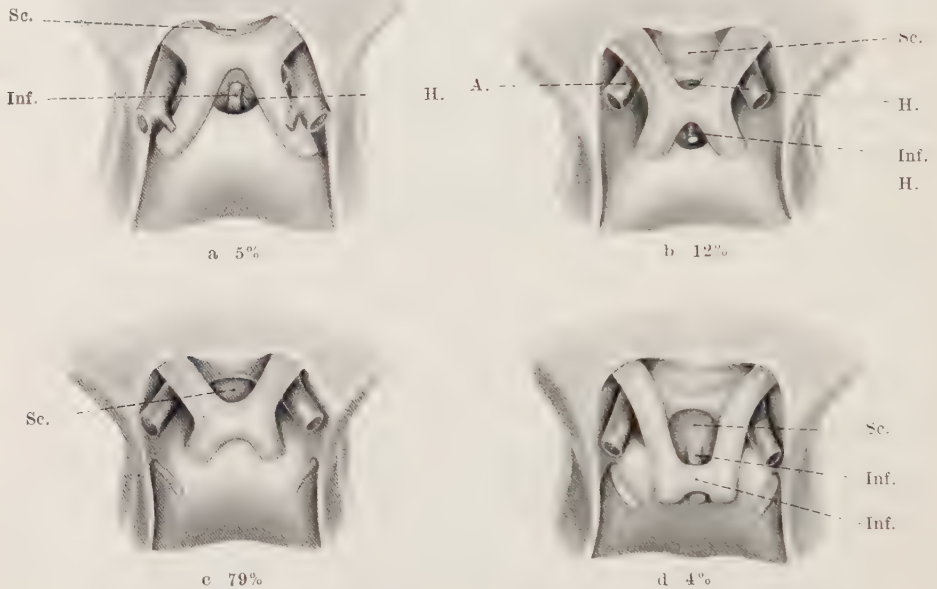


Abb. 8 a—d. Die Beziehungen des Chiasmatis zu der Hypophyse. Sc. Sulcus chiasmatis. Inf. Infundibulum. H. Hypophyse. A. Art. carot. int. (Nach DE SCHWEINITZ.)

auf die Einzelheiten ihrer Entstehung einzugehen, da die Form der Sehnervenkreuzung im Chiasma als bekannt vorausgesetzt werden darf und sich entsprechende Abbildungen in jedem einschlägigen Lehrbuch finden. Außer der bitemporalen Hemianopsie ist noch eine große Zahl anderer Störungen des Sehvermögens möglich. Dies erklärt sich aus 2 wichtigen Umständen. Die anatomischen Beziehungen des Chiasma zur Hypophyse sind nicht konstant und die Tumoren entwickeln sich nicht immer völlig symmetrisch. Es sind auch rein halbseitige Störungen möglich. SCHÄFFER und DE SCHWEINITZ haben in 120 Fällen Gehirn, Chiasma, Hypophyse und Schädelbasis im Zusammenhang entfernt und so die anatomischen Beziehungen, die bei der üblichen Sektionsmethode immer zerstört werden, genau studiert. Die folgenden Abbildungen (Abb. 8 a—d) nach DE SCHWEINITZ erläutern die wichtigsten Ergebnisse. In 5% der Fälle ist das Chiasma vor, in 12% direkt über, in 79% etwas hinter und in 4% völlig hinter der Hypophyse gelegen. Am häufigsten finden wir demnach das Chiasma mit den dorsalen Abschnitten dem Dorsum sellae aufliegend. Zwischen Chiasma und der Hypophyse ist ein Zwischenraum vorhanden, der bis zu 10 mm betragen



kann. Der Hypophysenstiel liegt nach DE SCHWEINITZ in 83% der Fälle unmittelbar vor dem Chiasma, in 17% etwas dahinter. Auch das Diaphragma ist in seiner Stärke und die Öffnung zum Durchtritt des Hypophysenstiels in ihrer Größe erheblichen Schwankungen unterworfen. Alle diese Variationen in den topographischen Beziehungen Hypophyse — Chiasma erklären ohne weiteres die große Zahl der möglichen Varianten der Gesichtsfeldausfälle bei hypophysären Tumoren. So hat WILBRAND-SÄNGER bereits 1915 im „Handbuch der Neurologie des Auges“ 16 verschiedene Typen zusammengestellt. Auch zentrale Skotome sind sogar als Frühsymptom zur Beobachtung gekommen. Im Beginn derartiger Erkrankungen kann der Opticus völlig normal sein, auch dann, wenn schon erhebliche Gesichtsfeldausfälle zu konstatieren sind. Im Laufe der Zeit entwickelt sich eine Atrophie, die auf beiden Augen verschiedene Grade erreicht. Ödeme der Papille und unscharfe Ränder werden nicht ganz selten beobachtet, hingegen gehört eine Stauungspapille zu den allergrößten Seltenheiten. HARMS fand z. B. bei kritischer Durchsicht von 652 Fällen aus der Literatur keinen wirklichen Hypophysentumor, der zu einer Stauungspapille geführt hatte. Nach FLEISCHER ist das Auftreten einer Stauungspapille bei Hypophysentumoren immer das Zeichen dafür, daß der Tumor größere Ausdehnungen angenommen hat und in das Gehirn gewachsen ist. Praktisch von großer Bedeutung sind die Frühsymptome. Das Sehvermögen für Farben ist zuerst aufgehoben. Die typische bitemporale Hemianopsie entwickelt sich immer in den oberen äußeren Quadranten zuerst, schreitet dann langsam fort auf die unteren äußeren und erst später auf die inneren. Akute Verschlechterungen und gelegentlich auch Besserung des Sehvermögens kommen vor und sind die Folge von Erweichungen bzw. Blutungen. Die Prognose der Gesichtsfeldstörungen ist noch gut, wenn es gelingt, den Tumor durch Röntgenbestrahlung oder operatives Vorgehen zu beseitigen, selbst dann, wenn schon eine Opticusatrophie vorliegt.

#### c) Die allgemeinen Tumorsymptome

unterscheiden sich durch nichts von denen anderer Hirntumoren.

Kopfschmerzen sind selbst, wenn sonstige Hirndruckerscheinungen noch kaum bestehen, die Regel. Es erübrigt sich, des näheren auf die Symptomatologie dieser Störungen einzugehen, da sich diese in anderen Abschnitten dieses Handbuches abgehandelt finden (s. Bd. 14, Beitrag McLEAN).

### 5. Allgemeine Diagnostik.

Bei den Schwierigkeiten, die häufig bei der Einordnung und Diagnose hypophysär-mesencephaler Erkrankungen entstehen, ist es gerechtfertigt, einige allgemeine Richtlinien in dieser Hinsicht zu geben. Der Nachweis der Zeichen, die durch eine Vergrößerung der Hypophyse hervorgerufen werden, sichert immer die Diagnose. Deswegen wird es in allen Fällen notwendig sein, eine Röntgenaufnahme der Sella, eine Prüfung des Gesichtsfeldes sowie eine neurologische Untersuchung vorzunehmen. Der negative Ausfall besagt nichts gegen das Vorliegen einer entsprechenden Erkrankung. Hypophysentumoren können ohne Sellaveränderungen oder Druckwirkungen auf das Chiasma verlaufen. Zur Erzeugung dieser Veränderungen ist eine Tumorgroße erforderlich, die insbesondere von den Adenomen nicht immer erreicht wird. Die Symptome als Folge einer inkretorischen Störung der Hypophyse sind sehr vielgestaltig. Das Zusammentreffen von Stoffwechselstörungen mit einer Dysfunktion mehrerer endokriner Drüsen ist immer höchst verdächtig auf eine Erkrankung in dem Hypophysen-Zwischenhirnsystem. Von den Störungen des Stoffwechsels sind diejenigen des Wasserhaushaltes in Form der Polyurie und der Oligurie

als sicheres Symptom einer hypophysär-mesencephalen Störung zu werten. Es ist nur erforderlich, die Polyurie differentialdiagnostisch zu klären (s. S. 294) und als mesencephal-hypophysären Typ sicherzustellen. Störungen des Fettstoffwechsels manifestieren sich durch eine bestimmte Anordnung des Fettes wie durch die Tatsache einer schweren Beeinflussbarkeit durch diätetische Maßnahmen. Störungen des Kohlehydratstoffwechsels in Form einer Glykosurie oder in Form eines Diabetes sind durch starke Unregelmäßigkeiten in ihrem Ablauf und vielfache Abwegigkeit von dem üblichen Diabetes gekennzeichnet. Die erwähnten Stoffwechselstörungen sind häufig nur in latenter Form vorhanden. Sie können dann durch entsprechende diagnostische Untersuchungen und Belastungsproben erkannt werden. Die Prüfung des Wasserhaushaltes ist S. 296 insbesondere nach dem Vorgehen von MARX erwähnt worden. Der übliche Wasserversuch kann schon gewisse Unregelmäßigkeiten aufdecken („Mehrphasigkeit“). LICHTWITZ hat darauf hingewiesen, daß auch der Wasserversuch unter gleichzeitiger Gabe von Hypophysenhinterlappenextrakt bei derartigen Kranken eine verminderte oder auch verlängerte Hemmung der Diurese erkennen läßt. Die Belastung mit Zucker kann eine verminderte oder herabgesetzte Toleranz ergeben. Die STAUB-TRAUGOTTSche Doppelbelastung ist nach den Befunden von SOSKIN und Mitarbeitern nicht, wie bisher angenommen, Ausdruck für die Insulinausschüttung, sondern für die Funktion der Hypophyse. Die Autoren fanden, daß der pankreaslose Hund das Phänomen aufwies, der hypophysenlose hingegen nicht. Auch bei Belastungen mit Insulin und Adrenalin lassen sich erhöhte oder verminderte Empfindlichkeiten feststellen, die den Verdacht auf eine primär hypophysäre Störung erwecken. Abwegigkeiten im Fettstoffwechsel nach Fettbelastungen sind bei hypophysären Kranken von GOLDZIEHER gefunden worden. Er beobachtete einen reduzierten Blutfettgehalt nach Fettmahlzeiten und Pituitrininjektion. Störungen im Eiweißstoffwechsel sind nur sehr selten. Der endogene Eiweißabbau, gemessen an der N.-Urea und Kreatininausscheidung ist bei Hyperfunktionszuständen vermehrt, bei Hypofunktionszuständen vermindert. Bei der Unregelmäßigkeit dieser Störungen wird man ihnen keinen allzu großen diagnostischen Wert einräumen dürfen. Die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes ist wiederholt diagnostisch herangezogen worden. Daß auch dieses Symptom mit Vorsicht bewertet werden muß, da es gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen vermißt wurde, ist bereits im allgemeinen Teil betont. Eine Verminderung lenkt trotzdem immer den Verdacht auf eine hypophysäre Erkrankung, während eine normale spezifisch-dynamische Wirkung nichts besagt. Unter den Stoffwechselstörungen kommt denen des Wasserhaushaltes und des Kohlehydratstoffwechsels der größte differentialdiagnostische Wert zu.

Bezüglich der endokrinen Drüsen läßt sich sagen, daß jede pluriglanduläre Störung den Verdacht auf eine primär hypophysäre Ursache lenken muß. Die Abgrenzung gegenüber der multiplen Blutdrüsenklerose ist häufig klinisch gar nicht möglich. Am engsten sind die Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüse. Nur relativ selten finden wir bei hypophysären Krankheiten intakte Keimdrüsenfunktion. Die Schilddrüsenstörungen finden ihren Ausdruck in einem herabgesetzten oder auch gesteigerten Stoffwechsel. Für Zustände hypophysärer Unterfunktion ist einer Senkung des Grundumsatzes größter diagnostischer Wert beizumessen. Die Nebennieren finden sich bei der CUSHINGschen Krankheit sowie bei hypophysären Unterfunktionszuständen gestört. Das Verhalten des Blutdruckes ist besonders charakteristisch, bei Morbus Cushing ist er erhöht, bei SIMMONDSScher Krankheit erniedrigt. Das Absinken des Blutdruckes nach Aufstehen oder Aufsetzen ist nach SCHELLONG für Hypofunktionszustände der Hypophyse charakteristisch. Zur differentialdiagnostischen

Abgrenzung gegenüber der Nebenniereninsuffizienz ist dieses Symptom jedoch ungeeignet (RATNER). Die differentialdiagnostische Abgrenzung von Morbus Cushing und Nebennierenadenom ist häufig unmöglich. Die Beziehungen der Hypophyse zu Thymus, Pankreas und Epithelkörperchen sind noch zu wenig geklärt, als daß sie diagnostisch verwertbar sind.

Der beste und sicherste Nachweis einer gestörten Hypophysenfunktion muß in dem direkten Nachweis der gestörten Hormonproduktion erblickt werden. Obwohl wir zur Zeit in der Lage sind, eine ganze Reihe der Hypophysenhormone in Blut oder Harn quantitativ zu erfassen, wird von diesen Methoden in diagnostischer Hinsicht zur Zeit noch relativ wenig Gebrauch gemacht, so daß sich über den diagnostischen Wert derartiger Untersuchungen noch wenig aussagen läßt. Es ist aber selbstverständlich, daß unsere diagnostischen Bemühungen in diesem Sinne durchgeführt werden müssen, da auf diese Weise die wirkliche Krankheitsursache exakt erfaßt werden kann. Das Fehlen derartiger Untersuchungen beruht zum Teil darauf, daß die entsprechenden Methoden nicht beherrscht werden, bzw. zu wenig bekannt sind. In diesem Zusammenhange sollen daher die Hormone und die entsprechenden Methoden zu deren Nachweis kurz aufgeführt werden.

Die Ausführungen derartiger Untersuchungen erfordert eine gewisse Vertrautheit mit den notwendigen Methoden. Auf chemischem Wege läßt sich bis heute noch keines der Hypophysenhormone nachweisen, sie erfordern alle biologische Methoden. Man muß sich daher über die Leistungsfähigkeit und die Grenzen dieser Methoden, insbesondere auch in quantitativer Hinsicht, klar sein. Insbesondere ist die Frage der Spezifität im Einzelfalle sehr eingehend zu prüfen.

Zur Untersuchung werden im allgemeinen nur die Körperflüssigkeiten, d. h. Blut, Harn oder Liquor, gelangen. Bevor man an eine derartige Prüfung herangeht, muß man sich darüber klar sein, ob das Hormon überhaupt in diesen Körperflüssigkeiten vorkommt und eventuell unter Weiterverarbeitung dieses Ausgangsmaterials dem Nachweis zugänglich ist. Viele Untersucher nehmen immer wieder mit der größten Selbstverständlichkeit an, daß die Hormone auch im Harn ausgeschieden werden. Das ist keineswegs immer gesagt. Am besten läßt sich das an dem Beispiel des Melanophorenhormons zeigen. Da hier eine relativ einfache Methode zur Verfügung steht, ist diese Reaktion von den verschiedensten Untersuchern mit Harn angestellt worden. Sie gingen alle von der Voraussetzung aus, daß es bei vermehrter Produktion von seiten der Hypophyse auch im Harn auftritt. Die weitgehende Unspezifität der Reaktion veranlaßte entsprechende Fehlschlüsse. Ich konnte jetzt zeigen, daß selbst nach intravenöser Injektion relativ große Hormonmengen, das Hormon überhaupt nicht in nachweisbarer Form mit dem Harn ausgeschieden wird. Falls auch unter normalen Bedingungen eines der Hormone im Blut und Harn auftritt, ist es notwendig, quantitative Angaben zu machen. Auch hier ist größte Vorsicht in bezug auf Schlußfolgerungen am Platze, da die Fehlerbreite der biologischen Methoden in quantitativer Hinsicht oft erheblich ist.

**1. Wachstumshormon.** Zum Nachweis des Wachstumshormons steht uns ein wirklich zuverlässiger Test zur Zeit noch nicht zur Verfügung. Die Untersuchungen von VAN DYKE und WALLEN-LAWRENCE über den Gewichtsanstieg der Ratte nach Injektion des Wachstumshormons würden eine relativ einfach zu handhabende Testmethode darstellen, wenn nicht das schwerwiegende Bedenken gegen die Spezifität erhoben werden könnte. Der zuverlässigste Test ist die Aufhebung der Wachstumshemmung beim jugendlichen hypophysektomierten Tier. Dieser Test erfordert aber Erfahrung und Technik in der Hypophysektomie, so daß ihm praktisch für einen klinischen Betrieb keine große Bedeutung zukommt. PARHON und Mitarbeiter haben zum Nachweis des Wachstumshormons Harn und Serum von Kranken mit Akromegalie jugendlichen Tieren injiziert (Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen). Sie erhielten bei diesen einen Gewichtsanstieg, der etwas stärker war als der der Kontrollen



(Versuchstiere i. D. + 31,1 g, Kontrolltiere + 24,7 g) und glaubten damit das Wachstumshormon erfaßt zu haben. Es ist sehr fraglich, ob damit wirklich das Wachstumshormon erfaßt worden ist. Das Wachstumshormon läßt sich heute mit Sicherheit in Körperflüssigkeiten noch nicht nachweisen.

**2. Fettstoffwechsel- und Kohlehydratstoffwechselhormon.** Diese beiden Hormone lassen sich nach den Angaben von ANSELMINO und HOFFMANN aus Blut und Harn darstellen. ANSELMINO und HOFFMANN geben folgende Vorschrift:

Der Harn wird mit der 5fachen Menge 99%igen Alkohols versetzt, der Niederschlag abzentrifugiert und mehrmals mit absolutem Alkohol und Äther gewaschen. Dieses Pulver ist gut haltbar. Es wird den Versuchstieren injiziert. Durch Ultrafiltration lassen sich die beiden in diesem Pulver vorhandenen Hormone trennen; für den Nachweis im Tierversuch ist dies jedoch nicht nötig. Das Ultrafiltrationsoptimum des Kohlehydratstoffwechselhormons liegt bei pH 6—6,5, das des Fettstoffwechselhormons bei pH 8—9. Zum Nachweis im Blut genügt die Gewinnung von 3 ccm Serum, die dann den Versuchstieren injiziert wird. Die Anreicherung der Substanz im Serum ist schwieriger und nur mit Verlusten an Hormon möglich. Die Prüfung des aus Harn oder Serum bestehenden Ausgangsmaterials auf das Fettstoffwechselhormon erfolgt an der erwachsenen, männlichen etwa 150 g schweren weißen Ratte. Für eine Auswertung sind zwei Ratten erforderlich. Die Lösung wird den Tieren in Mengen von 2—3 ccm unter die Rückenhaut gespritzt. 2 Stunden nach der Injektion werden die Tiere durch einen Scherenschlag, der die vordere Halspartie durchschneidet, getötet und das ausströmende Blut in einem Porzellanschälchen aufgefangen. Man gewinnt so 5—7 ccm Blut. In diesem Blut wird jetzt der Ketonkörpergehalt nach ENGELD (s. PINCUSSEN) festgestellt. Die Normalwerte sind bei der Ratte 3,8—5 mg-%. Beim nüchternen Tier liegen sie höher. Die Versuche sollen daher nicht beim nüchternen Tier durchgeführt werden. Auch während des Versuches soll den Tieren Futter zur Verfügung stehen. Die Steigerung unter der Hormonwirkung kann 400—500% des Ausgangswertes erreichen. Als Einheit des Hormons wird diejenige Menge bezeichnet, die eine Steigerung der Ketonkörper bis auf 10 mg-% erzielt. SIEVERT gibt eine weitere Methode an. Es ist notwendig, die Ratten in Stoffwechselkäfigen zu halten und den Harn aufzufangen. Er wird auf seinen Gehalt an Ketonkörpern ebenfalls nach ENGELD untersucht. Die Tiere hungern während der Versuchszeit (3—4 Tage) und erhalten täglich, um die nötigen Harnmengen zu erzielen, 0,01 ccm einer 10%igen Kochsalzlösung pro Quadratcentimeter Oberfläche mit der Schlundsonde verabreicht. Unter diesen Bedingungen scheiden die Ratten bis zu 5 mg Ketonkörper pro Tag aus. Wird jetzt am 3. oder 4. Hungertag der zu prüfende Extrakt injiziert, so steigt die Ausscheidung bis auf 30 mg an.

Das Kohlehydratstoffwechselhormon wird ebenfalls bei erwachsenen männlichen Ratten im Gewicht von 150 g geprüft. Die Tiere werden 2 Stunden nach der Injektion durch Entbluten getötet, die Leber rasch herausgeschnitten und in kochende Kalilauge geworfen. Dann erfolgt eine Glykogenbestimmung nach PFLÜGER. Die Schwierigkeiten der Methode beruhen darin, daß der Leberglykogengehalt wechseln kann. Es ist daher erforderlich, daß gleichzeitig Vergleichstiere, die unter völlig denselben Bedingungen etwa 3 Wochen vor dem Versuch gehalten wurden, herangezogen werden. Milch, Weißbrot, getrocknete Garnelen, Möhren und Salatblätter werden als Futter empfohlen. Unter diesen Bedingungen soll der Leberglykogengehalt sehr konstant sein. Als Kontrolle müssen für eine Bestimmung mindestens 3 Tiere derselben Serie dienen. Die Kontrollwerte liegen nach ANSELMINO und HOFFMANN zwischen 2,5 und 4,5 g-%. Unter der Hormonwirkung nimmt das Glykogen bis auf 0,5 g-% ab. Als Einheit wird diejenige Menge Hormon vorgeschlagen, die den Leberglykogengehalt auf etwa 50% des Ausgangswertes senkt.

Kohlehydratstoffwechselhormon und Fettstoffwechselhormon treten im Blut und Harn nach Fett- bzw. Kohlehydratbelastung auf. GOLDZIEHER, SCHERMANN und ALPERSTEIN fanden das Fettstoffwechselhormon nicht bei hypophysärer Fettsucht. Beim Diabetiker finden sich beide Hormone nach den Feststellungen von ANSELMINO und HOFFMANN stark vermehrt.

**3. Gonadotropes Hormon.** Der Nachweis dieses Hormons wird heute nach dem Vorgehen von ZONDEK und ASCHHEIM in so viel Laboratorien ausgeführt, daß sich eine genaue methodische Angabe hier wohl erübrigt. Der Nachweis des Hormons ist sowohl im Harn als auch im Blut möglich. Es muß nur bedacht werden, daß es eine Reihe von Zuständen gibt, wie Schwangerschaft, Kastration, Klimakterium, maligne Tumoren, insbesondere der Geschlechtsorgane, unter denen das Follikelreifungshormon, seltener auch das Luteinisierungshormon vermehrt zur Ausscheidung kommen. Falls diese Zustände ausgeschlossen werden, würde der positive Ausfall einer Follikelreifungs- oder Luteinisierungsreaktion in der üblichen Weise angestellt als pathologisch zu werten sein. Auch in dem Blut und Harn des Gesunden kommt das Follikelreifungshormon vor, jedoch in so kleinen Mengen, daß zu seinem Nachweis besondere Anreicherungsverfahren angewandt werden müssen. Eine Methode zum Nachweis im Harn ist jetzt von THOMSEN und PEDERSEN-BJERGAARD angegeben worden. Bei einer Reihe von hypophysären Erkrankungen muß mit einer

verminderten Produktion dieses Hormons gerechnet werden. KYLIN hat über entsprechende Befunde bei SIMMONDSscher Krankheit berichtet. WATTS fand mit 24 ccm Harn und 7,5 ccm Bluteserum von Kranken mit Hypophysentumoren keine gonadotrope Reaktion. Bei dem reaktiv einfachen Nachweis der gonadotropen Hormone sollte man fordern, daß eine derartige Untersuchung bei jedem hierher gehörigen Krankheitsfall unternommen wird.

**4. Thyreotropes Hormon.** Die meisten Untersucher (JANSSEN und LOESER, PAAL und KLEINE, NIELSEN, GIEDOSZ und LOESER) stimmen darin überein, daß das thyreotrope Hormon mit dem Harn ausgeschieden wird. Aus den Untersuchungen von LOESER ergibt sich, daß das Hormon, auch wenn es in größerer Menge injiziert wird, relativ rasch aus dem Blut verschwindet. Über den Nachweis des thyreotropen Hormons im Harn von Kranken ist in erster Linie von ARON und Mitarbeiter berichtet worden. ARON benutzte das Meer-schweinchen als Testtier, injizierte Blut oder Harn ohne weitere Verarbeitung und prüfte histologisch die Reaktion der Schilddrüse. Gegenüber diesem Vorgehen sind von KROGH und OKKELS schwerste Bedenken erhoben worden, da es durchaus fraglich ist, wieweit diese Reaktion als wirklich spezifischer Effekt angesehen werden kann. NIELSEN benutzte als Testobjekt das Kaninchen. Er injizierte jungen Kaninchen den Harn in unveränderter Form, 2mal im Abstand von 24 Stunden je 8 ccm, in die Ohrvene und untersuchte dann histologisch die Schilddrüse. Er unterschied gegenüber der Norm + und — Reaktionen. KROGH hat darauf hingewiesen, daß auch dieses Vorgehen mancherlei Fehlermöglichkeiten in sich schließt. Die Schilddrüse der Versuchstiere ist, wie wir aus vielen Untersuchungen wissen, in ihrem histologischen Aufbau nicht konstant. Jahreszeit, Temperatur und Futter können Änderungen hervorrufen und damit ist die Verwertbarkeit der Befunde auch von NIELSEN durchaus in Frage gestellt. Doch hat auch GIEDOSZ die Befunde von NIELSEN bestätigt. Ich selbst verfüge auch über einige Erfahrungen mit dieser Reaktion und kann die Befunde von NIELSEN ebenfalls bestätigen. Das Verfahren scheint mir, gleiches Tiermaterial sowie eine größere Zahl von Kontrolltieren vorausgesetzt, brauchbar. Die Beurteilung der histologischen Bilder erfordert einige Erfahrung, doch gibt NIELSEN gute Abbildungen, die auch dem weniger Geübten ein Urteil gestatten werden. An sich ist die Reaktion einfach anzustellen. Der Harn von Basedowikern gab ein negatives, der von Myx-ödematösen ein positives Ergebnis (ARON).

**5. Corticotropes Hormon.** Zum Nachweis des corticotropen Hormons dient die Rinden-verbreiterung der Nebenniere. A. JORES wählte folgendes Vorgehen: Etwa 10 ccm Serum werden durch Zufügen von Sulfosalicylsäure enteiweißt. Der Niederschlag wird abfiltriert und die so erhaltene klare Lösung neutralisiert, auf die Hälfte des Ausgangsvolumens gebracht, und einer Gruppe von 5 infantilen Mäusen in einer Dosis von 0,05 ccm pro Gramm Tier subcutan, auf 2 Injektionen im Abstand von 6 Stunden verteilt, injiziert. Nach 24 Stunden werden die Tiere getötet und die Nebennieren auf einer Mikrowaage gewogen.

Nunmehr wird der Quotient  $\frac{\text{Nebennierengewicht (mg)}}{\text{Körpergewicht (g)}} \times 100$  bestimmt. Dieser beträgt bei

normalen Tieren 20—25. Es ist zweckmäßig, soweit noch keine Erfahrung mit der Reaktion vorliegt, eine Gruppe von Kontrolltieren gleichzeitig zu untersuchen. Ein Anstieg des Quotienten im Gruppendurchschnitt auf über 26 wird als positiv gewertet. Bei Harn als Ausgangsmaterial ist es zweckmäßig, diesen vorher mit Tierkohle auszuschütteln zur Beseitigung toxischer Substanzen. Ausschütteln mit Äther, wie für die Schwangerschaftsreaktion üblich, empfiehlt sich nicht, da das Hormon teilweise ätherlöslich ist. Außer der Bestimmung des Gewichtes können auch die histologischen Änderungen als Testobjekt verwertet werden. Das Hormon bewirkt eine Verbreiterung der Zona fasciculata und einen verstärkten Lipidgehalt. ANSELMINO und HOFFMANN haben die erwachsene männliche Maus als Testtier vorgeschlagen. Sie injizierten die zu prüfende Lösung an 3 Tagen 2mal täglich und untersuchten am 4. Tage die Nebennieren histologisch. Nach meinen Erfahrungen ist die 8—10 g schwere Maus sehr viel empfindlicher und es gelingt, bereits sehr viel kleinere Hormonmengen nachzuweisen als mit dem erwachsenen Tier. Vorbedingung ist nur, daß es sich um gesunde Tiere handelt und daß das Nebennieren-gewicht einer unbehandelten Tiergruppe feststeht.

A. JORES fand, daß das Hormon im Blute des Gesunden nicht nachweisbar ist. Über die Verhältnisse im Harn liegen noch keine hinreichenden Untersuchungen vor, nur in der Gravidität tritt es im Harn auf. Außerdem ließ es sich im Blute und Harn von 7 Fällen von Morbus Cushing und bei essentieller Hypertonie nachweisen.

**6. Adrenaltropes Hormon.** Das adrenaltrope Hormon wird an der erwachsenen Maus nach der Methode von ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD nachgewiesen. Mit Serum-extrakten und Harn, die auf dieselbe Weise hergestellt waren wie zu dem Nachweis des corticotropen Hormons, lassen sich die für dieses Hormon charakteristischen Änderungen in den Nebennieren weißer Mäuse erzielen. Die Tiere werden zu diesem Zweck  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Injektion von 0,5—1,0 ccm der zu prüfenden Lösung getötet. Die Nebennieren werden 3 Tage bei 37° in täglich gewechselter MÜLLERScher Flüssigkeit chromiert und am 4. Tage in eine Lösung von 10%igem Formalin und MÜLLERScher Flüssigkeit, zu gleichen



Teilen, gebracht. Am 5. Tage werden die Organe fließend gewässert und anschließend an Gefrierschnitten ungefärbt untersucht. Gewertet wird der Chromgehalt und der Gehalt an Vakuolen. Unter normalen Bedingungen zeigt das Nebennierenmark eine dunkelbraune Färbung und nur vereinzelt Vakuolen. Die Frage, wie weit die Reaktion spezifisch ist, ist zur Zeit noch nicht geklärt. Ihr Ausfall muß sicher mit Vorsicht bewertet werden.

**7. Pankreatropes Hormon.** Das nach ANSELMINO und HOFFMANN dargestellte pankreatrope Hormon läßt sich nach denselben Autoren im Harn und Blut des Gesunden nachweisen. Der Harn wird zu diesem Zweck ohne weitere Verarbeitung benutzt. Als Versuchstiere dienen weiße Ratten. Sie erhalten den Harn in 6 Injektionen innerhalb von 3 Tagen und werden am 4. Tage getötet. Die Injektion von  $6 \cdot 10^{-1}$  der 24 Stunden-Harnmenge enthält nach ANSELMINO und HOFFMANN bereits nachweisbare Hormonmengen. Zum Nachweis im Blut ist die Herstellung von Ultrafiltraten notwendig. Zu 100 cem Serum werden 10 cem eines  $n_2$ -Acetatpuffers mit einer Reaktion von  $p_{\text{H}}$  5,3—5,5 zugesetzt. Es erfolgt dann die Ultrafiltration durch ein 8%iges Eisessig-Kollodiumfilter. Das Ultrafiltrat wird neutralisiert und 2mal täglich in Mengen, die 0,8—3,0 cem Serum entsprechen, den Testtieren injiziert. Nach Abschluß der Versuche werden die Testtiere getötet und das Pankreas histologisch untersucht. Die Hormonwirkung zeigt sich in einer Vergrößerung und Vermehrung der Pankreasinseln. In dem Harn Gravidar und Diabetiker findet sich das Hormon nicht in vermehrter Menge.

**8. Melanophorenhormon.** Der Nachweis des Melanophorenhormons ist vielfach versucht worden. Zum Nachweis im Blut empfiehlt A. JORES folgendes Vorgehen: 10 cem Blut werden durch Zusatz von Natriumoxalat ungerinnbar gemacht und dann unter Umschütteln in 90 cem wasserfreies Aceton einlaufen lassen. Es entsteht eine braune Fällung, die sich leicht abzentrifugieren läßt. Sie wird mit Aceton noch zweimal nachgewaschen. Diese Fällung wird getrocknet und mit  $\frac{1}{4}$ %iger Essigsäure unter Aufkochen extrahiert. Dieser Extrakt wird vor der Testierung neutralisiert. Er kann beim Ganzfrosch oder an der isolierten Froshhaut geprüft werden. Da das Blut eines jeden Gesunden dieses Hormon enthält, lassen sich Angaben über pathologische Verhältnisse nur machen, wenn man versucht, es quantitativ zu erfassen. Nach dem Vorgehen von JORES ist dies möglich durch Vergleich mit einer Standardlösung. Es empfiehlt sich folgendes Verfahren: Ein am Fenster aufgehellter Frosch wird getötet und die Rückenhaut abgezogen, in fließendem Wasser kurz abgespült, auf ein Filtrierpapier aufgezogen und in etwa 0,5 qcm große Stückchen zerschnitten. Man stellt sich nunmehr Verdünnungsreihen der zu prüfenden Lösung und einer Standardlösung her. Die Standardlösung gewinnt man durch Aufkochen von VOGTLIN-Standardpulver mit  $n/10$ -Natronlauge. Die Konzentration wird so gewählt, daß 0,5 mg Standardpulver 1 cem Lösung entsprechen. Auch diese Lösung muß vor Gebrauch neutralisiert werden. Die Verdünnungen werden mit Frosch-Ringer hergestellt. Die Standardlösung enthält 2 Einheiten im Kubikzentimeter. Der normale Gehalt schwankt zwischen 0,5 und 3 Einheiten pro 1000 cem Blut. Der Nachweis im Harn ist verschiedentlich versucht worden, meist in der Form, daß der native Harn Fröschen in den Rückenlymphsack injiziert wurde. Unter diesen Bedingungen erzielt man vielfach Verdunkelungen, doch ist damit nicht gesagt, daß es sich um das Melanophorenhormon handelt. A. JORES hat jetzt nachgewiesen, daß dieses Hormon, selbst wenn man es in großen Mengen injiziert, nur zum kleinsten Teil mit dem Harn ausgeschieden wird. Bezüglich der Bewertung der Melanophorenreaktion muß überhaupt betont werden, daß es sehr viele, auch körpereigene Stoffe gibt, die diese Reaktion auslösen, und daß daher die Frage der Spezifität nur mit größter Vorsicht beantwortet werden kann.

**9. Erythrophorenhormon.** Zu dem Nachweis dieses Hormons, das mit dem Melanophorenhormon nicht völlig identisch, aber sehr nahe verwandt ist, haben B. ZONDEK und KROHN eine sehr einfache Methode angegeben: 5 Elritzen von etwa 8 cm Länge erhalten die zu prüfende Lösung dicht unterhalb der Rückenflosse in einer Menge von etwa 0,05 bis 0,1 cem injiziert. Bei Anwesenheit des Hormons tritt etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Injektion eine Ausbreitung der Erythrophoren am Bauch, besonders zwischen den Flossen, auf. Es bilden sich hier rote Brücken. BÖTTGER hat diese Reaktion an isolierten Elritzenflossen angestellt und beobachtet unter dem Mikroskop die Ausbreitung der Erythrophoren, die auf die Anwesenheit des Hormons schließen läßt. Mit dieser Methode ist es wahrscheinlich möglich, noch kleinere Hormonmengen zu erfassen, als mit der von B. ZONDEK und KROHN angegebenen. Die Methode hat den sehr großen Vorteil einer weitgehenden Spezifität. Über einen positiven Ausfall mit Harn eines Migränekranken hat COLLIN berichtet. Sonstige Angaben über positive Befunde sind nicht bekannt. ZONDEK stellte fest, daß das Hormon aus der Blutbahn rasch verschwindet und auch mit dem Harn kaum ausgeschieden wird.

**10. Hinterlappenhormone.** Der Nachweis der Hinterlappenhormone (Blutdruck, Uterus und Diurese wirksames Prinzip) ist von den verschiedensten Autoren immer wieder versucht worden. Es erübrigt sich eine Darstellung im einzelnen, da diese Untersuchungen zu keinem Ergebnis geführt haben, das heute schon den Nachweis dieser Hormone in einem größeren Umfange an klinischem Material gestattet. Der Grund liegt darin, daß natives



Material zum Prüfen ungeeignet ist, da Harn, Blut und Liquor unspezifisch wirksame Substanzen enthalten. Im Blut werden diese Hormone außerordentlich rasch adsorbiert, ob sie mit dem Harn überhaupt ausgeschieden werden ist fraglich. Im Cisternenliquor ist der Nachweis von Substanzen gelungen, die ähnliche pharmakologische Wirkungen auslösen.

## 6. Allgemeine Therapie der Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems.

Die spezifischen therapeutischen Maßnahmen, die uns bei hypophysären Erkrankungen zur Verfügung stehen, zerfallen in die Hormontherapie, die Röntgenbestrahlung und die operative Therapie. Die Durchführung einer Hormontherapie ist möglich 1. durch Gabe frischer Drüsensubstanz; 2. durch Implantation von tierischen oder auch menschlichen Hypophysen; 3. durch Verabreichung von entsprechenden Präparaten. Des weiteren wäre zu unterscheiden zwischen einer Hormontherapie mit Vorderlappen- und einer solchen mit Hinterlappenhormonen.

### a) Hormontherapie.

#### *Therapie mit Vorderlappenhormonen.*

**a) Frische Drüsensubstanz.** Die Verabreichung frischer Drüsensubstanz, die in der Zeit, als noch keine entsprechenden Hormonpräparate auf dem Markt waren, in erster Linie in Frage kam, spielt heute keine große Rolle mehr. Diese Therapie war auch von gewissen Erfolgen begleitet. Es sind im wesentlichen äußere Gründe, aus denen man heute auf sie verzichten wird. Sie beruhen auf der schweren Beschaffbarkeit und geringen Haltbarkeit des notwendigen Drüsensubstrates. Die Verabreichung frischer Drüsensubstanz spielt heute therapeutisch keine Rolle mehr, da uns in den später zu besprechenden Präparaten wirksamere und zuverlässigere Mittel an die Hand gegeben sind.

**b) Die Implantation von Hypophysen.** Als Implantation von Hypophysen kommt tierisches und eventuell auch frisches menschliches Material in Frage. Obwohl wir wissen, daß derartige Implantate beim Menschen zu keiner Einheilung kommen, hat diese Form der Therapie doch bei gewissen hypophysären Erkrankungen beachtliche Erfolge aufzuweisen. Diese Erfolge wurden in erster Linie bei der Behandlung der SIMMONDSSchen Kachexie (KYLIN) und der hypophysären Magersucht (v. BERGMANN) erzielt. STROEBE hat kürzlich über die Erfahrungen der v. BERGMANNschen Klinik berichtet. Von 15 Kranken mit Transplantationen konnten 10 während 1—4 Jahren beobachtet werden. 4mal war ein sehr guter und 1mal ein befriedigender Erfolg zu verzeichnen. Bei den restlichen 5 Kranken hatte sich nach anfänglicher Besserung wieder der frühere Zustand eingestellt. STROEBE weist darauf hin, daß die besseren Erfolge von KYLIN zum Teil nur auf der kürzeren Beobachtungszeit beruhen und kommt zu dem Schluß, daß die Drüseneinpflanzung nicht die Therapie der Wahl ist, sondern nur bei wirklich schweren Fällen, in denen die übliche Therapie versagt, versucht werden soll. Wir müssen uns wohl vorstellen, daß die in dem frischen implantierten Vorderlappen enthaltenen Hormone von dem Organismus langsam und kontinuierlich resorbiert werden und eine Stimulierung der Hypophyse des Kranken bewirken. Nur so ist wohl die Tatsache, daß mit dieser Form der Behandlung Dauererfolge erzielt worden sind, zu erklären.

Die Technik der Implantation ist relativ einfach. Schlachtfisches Material, das unter sorgfältigen Kautelen entnommen und auf Eis zum Operationssaal transportiert wird, wird in die Bauchmuskulatur eingepflanzt.

**c) Therapie mit Vorderlappenpräparaten.** An Vorderlappenpräparaten stehen uns zur Zeit zur Verfügung: 1. getrocknete Vorderlappensubstanz; 2. aus Vorderlappen hergestellte Extrakte; 3. Präparate aus Schwangerenharn; 4. Präparate aus Stutenharn oder -serum. Diese Präparate zerfallen also in zwei Gruppen, in solche, die aus Hypophysensubstanz gewonnen sind und solche, die aus Schwangeren- oder Stutenharn hergestellt werden. Letztere enthalten in erster Linie das gonadotrope Hormon.

Zur Zeit ist noch keines der in der Hypophyse vorkommenden Hormone in isolierter Form im Handel. Es ist wohl in der Literatur wiederholt über therapeutische Versuche mit dem thyreotropen Hormon oder auch mit dem Wachstumshormon (Phyone) berichtet worden, doch können wir diese zum Teil durchaus günstigen Resultate hier übergehen, da uns zur Zeit praktisch die Möglichkeit einer solchen Therapie in größerem Umfange noch nicht an die Hand gegeben ist. Der Grund dafür ist ein technischer und ein wirtschaftlicher. Als Ausgangsmaterial für die Gewinnung der verschiedenen Hypophysenhormone außer dem gonadotropen Hormon steht uns nur die Hypophyse selbst zur Verfügung. Die Darstellungsverfahren sind zum Teil schwierig, die Testierungsmethoden sind noch nicht hinreichend ausgebaut und die Ausbeuten zu gering, als daß sich einstweilen schon die Herstellung derartiger Präparate lohnen würde. Es ist aber anzunehmen, daß weitere Fortschritte und weitere Forschungen hier einen Wandel schaffen werden.

Andererseits kann man sich jedoch die Frage vorlegen, ob wirklich ein so ausgesprochenes Bedürfnis nach einzelnen Hypophysenhormonen vorliegt, und ich glaube, man kann diese Frage bis zu einem gewissen Grade und mit gewissen Einschränkungen verneinen. Die Hauptindikation für eine Therapie mit Vorderlappen stellen die Erkrankungen mit hypophysärer Insuffizienz dar, das sind SIMMONDSsche Kachexie, Magersucht, Zwergwuchs und Dystrophia adiposogenitalis. Bei allen diesen Erkrankungen liegt die Ursache nicht nur in der Insuffizienz der Hypophyse in bezug auf ein einziges Hormon, sondern immer in bezug auf mehrere, und da wir mit den Gesamtextrakten aus der Hypophyse den Gesamtkomplex der Hormone verabreichen, wird das sicher für viele Fälle die geeignete Therapie sein und bleiben. Es soll nicht verkannt werden, daß andererseits mancher Fall besser ansprechen würde, wenn es möglich wäre, dieses oder jenes Hormon allein in größeren Gaben als bisher zuzuführen.

Wenig wissen wir, wie weit in den uns zur Zeit zur Verfügung stehenden Präparaten wirklich der Gesamtkomplex der Hypophysenhormone vorhanden ist. Nur aus den guten therapeutischen Erfolgen bei schwerer hypophysärer Insuffizienz dürfen wir schließen, daß eine Reihe dieser Präparate „vollwertig“ sind. Soweit die Präparate heute überhaupt auf ihre Wirksamkeit geprüft werden, geschieht dies infolge der bequemen und allgemein eingeführten Methode immer nur für das gonadotrope Hormon. Über den Gehalt an Wachstumshormon, an thyreotropem oder corticotropem Hormon ist damit nichts ausgesagt. Falls die Darstellungsverfahren vorsichtig gewählt sind, ist im frischen Zustande der Gesamthormonkomplex enthalten. Wir wissen aber, daß z. B. das thyreotrope und auch das gonadotrope Hormon in Lösung, insbesondere bei Zimmertemperatur aufgehoben, langsam in ihrer Wirkung nachlassen. Es ist also mit Sicherheit anzunehmen, daß schon etwas ältere Präparate in bezug auf manche Faktoren ihre Wirksamkeit eingebüßt haben.

Es erhebt sich weiter die Frage, welcher Weg der Verabfolgung der zweckmäßigste ist. Dazu kann gesagt werden, daß wir auf Grund der uns bekannten chemischen Eigenschaften der Vorderlappenhormone wissen, daß das Wachstumshormon und das thyreotrope Hormon durch die Fermente des Magens zerstört werden, das corticotrope bleibt auf Grund eigener Untersuchungen voll, das gonadotrope teilweise in seiner Wirkung erhalten. Nach JANSSEN und LOESER ist für gleiche Wirkungen etwa die 100fache Menge erforderlich. Diesen theoretischen Überlegungen muß jedoch die praktische Erfahrung entgegengehalten werden, daß sich klinisch auch die orale Verabreichung bewährt hat. Doch wird man vor die Frage gestellt, welche Form der Verabreichung am zweckmäßigsten ist, insbesondere in schwereren Fällen immer zunächst und als Basis die Injektionsbehandlung wählen. Da es nie auf eine rasche und momentane

Wirkung ankommt, spielt die intravenöse Verabfolgung keine Rolle. Als zusätzliche Therapie kann dann die orale Medikation noch erfolgen. Wachstumsstörungen sollen auch immer parenteral behandelt werden.

Die Frage der Dosierung ist sehr schwer zu entscheiden. Allgemeine Richtlinien lassen sich kaum aufstellen. Die Dosierung muß so hoch getrieben werden, bis die Therapie hilft. Die vorliegenden günstigen Berichte lassen keinen Zweifel daran, daß mit den uns heute zur Verfügung stehenden Präparaten in Fällen hypophysärer Ausfallserscheinungen mit Sicherheit ein therapeutischer Erfolg zu erzielen ist. Falls ein solcher ausbleibt, kann dies demnach in vielen Fällen nur an einer falschen Diagnose oder einer Unterdosierung gelegen sein. Als Maßstab für die richtige Dosierung gilt die Beobachtung des Erfolges. Der Erfolg zeigt sich bei richtiger Dosierung in wenigen Tagen durch Besserung des Allgemeinbefindens. Im allgemeinen empfiehlt es sich, einen ersten Versuch mit der täglichen Injektion von 2—3 ccm der uns zur Verfügung stehenden Präparate zu unternehmen. Zeigt es sich, daß der Kranke auf die eingeschlagene Behandlung anspricht, so kann die Dosis reduziert werden. Die Therapie mit Hypophysenhormonen ist immer eine Therapie auf lange Sicht. Es ist nicht möglich, eine hypophysäre Wachstumsstörung, eine Magersucht oder hypophysäre Kachexie innerhalb von 14 Tagen bis 3 Wochen zu „heilen“, es sind immer Monate bis Jahre erforderlich. Die Besserung tritt nur allmählich ein. Der Arzt muß dies wissen und daher in der Lage sein, sich und seine Kranken über Zeiten der Enttäuschung und des scheinbar fehlenden Fortschritts der Heilung hinwegzubringen.

Die wichtigsten im Handel befindlichen Präparate zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 3. Präparate aus Hypophysenvorderlappen.

Antephysane . . . . .	Gedeon Richter	Amp. à 1 ccm/Tabl. 1 Amp. = 1 g fr. Drüse 1 Tabl. = 0,18 g Trockensubst.
Antuitrin . . . . .	Parke, Davis	Fl. à 10 ccm 1 ccm = 100 R.E.
Hypobolan . . . . .	Schering-Kahlbaum	Tabl. à 0,3 g
Hypophysis cerebri Pars. ant. . . .	„Henning“	Amp. à 1,1 ccm/Tabl. à 0,2 g 1 Amp. = 1 g fr. V. L.-Subst. 1 Tabl. = 1 g fr. V. L.-Subst.
Hypophysis cerebri sicc. . . . .	Sanabo-Chinoin	Tabl. 1 Tabl. = 0,1 fr. Drüse
Hypophysis cerebri sicc. „Merck“ .	E. Merck	Substanz/Tabl. à 0,1 g 1 Tabl. = etwa 6,5 g fr. Drüse
Hypophysen-Glandosan „total“ . .	Dr. Fresenius	Tabl. 1 Tabl. = 0,6 g fr. Drüse
Hypototal . . . . .	Labopharma	Amp. à 1 ccm/Tabl./Suppos.
Präphyson . . . . .	Promonta	Amp./Tabl. 1 Amp. = 0,3 g Frischorgan 1 Tabl. = 0,3 g Frischorgan
Prähypophen . . . . .	Gehe & Co.	Amp. à 1,1 ccm Tabl. = je 0,5 g fr. Drüse
Preloban . . . . .	I. G. Farbenindustr.	Dragees 1 Drag. = 5 Rf. E. Trockenamp. à 10 Rf. E.

Die zweite Gruppe, die zu den Vorderlappenpräparaten gerechnet wird, ist aus Schwangerenarn hergestellt. Das in ihnen enthaltene gonadotrope Hormon ist mit dem gonadotropen Hypophysenhormon nicht ganz identisch (s. S. 301). Die Erfahrung hat gelehrt, daß es sich in der Therapie durchaus bewährt hat und beim Menschen Wirkungen entfaltet, wie sie dem gonadotropen Hormon zukommen. Um das Schwangerenarnhormon auf volle Wirksamkeit zu bringen, ist der synergistische Faktor erforderlich. Dieser dürfte



aber in der Hypophyse des Kranken, dem wir das Schwangerenharnhormon verabfolgen, vorhanden sein, so daß das Hormon im Organismus auf seine volle Wirksamkeit kommt. Es gibt im Handel ein Präparat einer dänischen Firma „Antex“, und das Lutocrescin der Firma Henning, das aus Stutenserum hergestellt wird. Wie die Untersuchungen von HAMBURGER zeigen, ist dieses Hormon mit dem des Hypophysenvorderlappens identisch. Die Frage, wieweit die hier zur Rede stehenden Präparate außer dem gonadotropen Faktor auch noch andere Hormone enthalten, ist zur Zeit schwer zu entscheiden. Es sind gelegentlich thyreotrope Wirkungen erzielt worden. In der Gravidität wird auch das corticotrope Hormon mit dem Harn ausgeschieden. Ich habe daher selbst einmal eine Reihe der aus Harn hergestellten Präparate auf ihre Anwesenheit an diesem Hormon geprüft, zum Teil mit positivem Ergebnis. Es fragt sich aber, ob der Gehalt an diesem Hormon so groß ist und vor allem so konstant, daß mit einer therapeutischen Wirkung gerechnet werden kann. Die Indikationsstellung für die Wahl der aus Schwangerenharn hergestellten Präparate wird man immer von dem Grad der genitalen Funktionsstörungen abhängig machen. Trotzdem soll nicht verkannt werden, daß wiederholt auch Ausfallerscheinungen anderer Hormone durch Verabfolgung derartiger Präparate behoben worden sind. Wir müssen immer neben der unmittelbaren Stimulierung der Keimdrüsen mit einer Rückwirkung der als Erfolg der Therapie vermehrt gebildeten Sexualhormone auf die Hypophyse rechnen. Ähnlich wie dies oben für die Hypophysenimplantation gezeigt wurde, so ist es wohl auch hier möglich, daß diese Stimulierung in der Lage ist, die Hypophyse wieder voll funktionstüchtig zu machen. So ist es wohl zu erklären, daß wiederholt gute Erfolge bei SIMMONDS-scher Kachexie, Magersucht und anderen Insuffizienzerscheinungen durch bloße Verabreichung der Schwangerenharnpräparate erzielt wurden.

Diese Präparate werden meist als Trockensubstanz mit einem Lösungsmittel in den Handel gebracht, da das gonadotrope Hormon in Lösung schlecht haltbar ist. Sie sind alle in Mäuse- oder Ratten-Einheiten getestet. 1 M.E. entspricht etwa 5 R.E. Bei der Frage der Dosierung sollen die rein gynäkologischen Indikationen für die Anwendung dieser Präparate außer Betracht gelassen werden. Die in der Therapie hypophysärer Erkrankungen in Frage kommenden Dosierungen bewegen sich zwischen 100—500 R.E. pro Tag. Auch diese Form der Hormontherapie ist eine solche auf lange Sicht. Es sei noch bemerkt, daß sie sehr häufig erfolgreich mit einer Therapie mit Vorderlappenhormon kombiniert wird. An wichtigen Präparaten seien genannt:

Tabelle 4. Präparate aus Schwangerenharn.

Antepan . . . . .	Georg Henning	Amp. (Trockenpräparat 100 R.E.)
Glanduantin . . . . .	Gedeon Richter	Amp. (Trockenpräparat 100 E.)
Horpan . . . . .	Sächs. Serumwerk	Amp. mit Lösm./Tabl. 1 Amp.: 10 M.E. = 80 R.E.
Sutocrescin . . . . .	Georg Henning	Sup. 500 R.E. (aus Stutenserum)
Präpitan . . . . .	Sanabo-Chinoïn	Amp./Tabl. = je 200 bzw. 100 R.E.
Pregnon . . . . .	Degewop	Amp. mit Lösm. 1 ccm Lösg. = 20 M.E. = 100 R.E.
Prolan . . . . .	I. G. Farbenindustrie	Amp./Dragees 1 ccm = 100 bzw. 500 R.E.
Prähormon . . . . .	Promonta	1 Drag. = 150 R.E. Amp./Suppos. 1 Amp. = 15 M.E. 1 Supp. = 150 M.E.

Wenn wir von der Voraussetzung einer richtigen Diagnose, der Wahl eines zureichenden Präparates und richtiger Dosierung ausgehen, so ist auch dann ein therapeutischer Erfolg nicht immer zu erwarten. Die Ursache liegt darin, daß Hypophyse und Zwischenhirnzentren, wie in den vorausgehenden Abschnitten wiederholt betont, eine enge funktionelle Einheit bilden, und daß für das Zustandekommen der Wirkung vieler Hypophysenhormone intakte Zwischenhirnzentren erforderlich sind. Man wird demnach im einzelnen Fall die Aussichten einer Hormontherapie entsprechend beurteilen können. Sie ist mit Sicherheit wirksam, wenn nur eine funktionelle Insuffizienz der Hypophyse vorliegt, während ihr Erfolg, wenn die Ursache des vorliegenden Krankheitsprozesses in Tumoren im Zwischenhirn gelegen ist, weniger aussichtsreich ist. Ein Versuch ist aber auf jeden Fall immer gerechtfertigt. Es ist nur wichtig, daß der Arzt sich vorher auf Grund der übrigen Befunde, insbesondere des Röntgenbildes der Sella, darüber Klarheit verschafft, welcher Krankheitsprozeß vorliegt. Man wird bei schweren Destruktionen der Sella von vornherein mit geringeren therapeutischen Erwartungen an derartige Fälle herangehen.

#### *Therapie mit Hinterlappenhormonen.*

In der Therapie hypophysärer Erkrankungen haben die Hinterlappenextrakte nur in der Bekämpfung der Symptome des Diabetes insipidus Bedeutung erlangt. In der Therapie der SIMMONDSSchen Kachexie sind sie wiederholt in Kombination mit Hypophysenvorderlappenhormonen verwandt worden, ohne daß sich über ihre Wirkung ein klares Bild ergeben hätte. Es scheint nicht möglich zu sein, den niedrigen Blutdruck dieser Kranken durch Hypophysenhinterlappenhormone dauernd zu beeinflussen. Die Darstellung kann sich also auf die therapeutische Anwendung in der Bekämpfung der Polyurie und Polydipsie beschränken.

Die orale Gabe von Hypophysenhinterlappenpräparaten oder von frischer Drüsensubstanz kommt nicht in Frage, da die gesamten Hormone des Hypophysenhinterlappens durch die Fermente des Magens und Darmes zerstört werden. Die Implantation von Hypophysen ist zur Bekämpfung eines Diabetes insipidus gelegentlich versucht worden. So berichteten RÜDER und WOLF über einen günstigen Erfolg, der sich über 5 Monate erstreckte.

Von den im Handel befindlichen Präparaten seien hier die wichtigsten genannt:

Tabelle 5. Präparate aus Hypophysenhinterlappen.

Glanduitrin . . . . .	Gedeon Richter	Amp. à 1 ccm 1 ccm = 10 V.E.
Hypophysin . . . . .	I. G. Farbenindustrie	Amp. à 0,5 und 1 ccm 1 ccm = 3 bzw. 10 V.E.
Hypophysis pars. post. „Richter“ Hypophin . . . . .	Gedeon Richter Gehe & Co.	Schnupfpulver Amp. à 1 und 5 ccm 1 ccm = 6 V.E.
Infundin . . . . .	Burroughs Wellcome & Co.	Amp.
Orasthin ( $\alpha$ -Hypophamin) . . .	I. G. Farbenindustrie	Amp. à 1 ccm 1 ccm = 3 bzw. 10 V.E.
Physormon . . . . .	Promonta	Amp./Schnupfpulver 1 ccm = 2 und 4 V.E. 1 g = 100 V.E.
Pituitrin . . . . .	Parke, Davis	Amp. à 0,5 und 1 ccm 1 ccm = 10 V.E.
Pitocin ( $\alpha$ -Hypophamin) . . . .	Parke, Davis	Lösung bzw. Amp. à 0,5 ccm = 10 E.
Pitressin ( $\beta$ -Hypophamin) . . .		

Tabelle 5 (Fortsetzung).

Pitrowop . . . . .	Degewop	Amp. à 1 cem 1 cem = 3 V.E.
Pitrphorin . . . . .	Schering-Kahlbaum	Amp. à 1 cem
Pituglandol . . . . .	Hoffmann-La Roche	Amp. à 1,1 cem/Tabl. 1 cem = 3 V.E. 1 Tabl. = 0,5 cem
Pituigan . . . . .	Georg Henning	Amp./Schnupfpulver 1 cem = 3 bzw. 6 V.E. 1 cem = 3 V.E.
Myo-Pituigan (Oxytocin) . . . .		1 cem = 5 V.E.
Vaso-Pituigan (Vasopressin) . . .		1 cem = 5 V.E.
Pituisan . . . . .	Sanabo-Chinoïn	Amp. à 0,5 und 1,1 cem 1 cem = 5 V.E.
Tonephin ( $\beta$ -Hypophamin) . . . .	I. G. Farbenindustrie	Amp. zu 1 cem/Pulver 1 cem = 5 V.E. 1 g = 25 V.E.
Tonitrin . . . . .	Gedeon Richter	Amp. à 1,1 cem 1 cem = 20 V.E.

Diese Präparate stellen saure Extrakte aus dem Hypophysenhinterlappen dar. Die Präparate Pitocin und Pituitrin, Orastin und Tonephin, Myo-Pituigan und Vaso-Pituigan enthalten die getrennten Fraktionen  $\alpha$  und  $\beta$ -Hypophamin. Die antidiuretische Komponente findet sich in der Vasopressinfraktion. Die Testierung erfolgt im allgemeinen an dem überlebenden Uterus. 1 VÖEGLIN-Einheit ist diejenige Hormonmenge, die in 0,5 mg eines nach bestimmten Vorschriften hergestellten Standardpulvers enthalten ist. Da nach den Feststellungen von MOLITOR das Verhältnis der auf Uterus, Blutdruck und Diurese wirksamen Bestandteile immer konstant ist, gibt die Testierung am Uterus auch ein Maß für den Gehalt der Lösungen an den übrigen Komponenten. In neuerer Zeit ist gelegentlich auch das „Intermedin“ nach B. ZONDEK antidiuretisch wirksam befunden worden (SULZBERGER), doch hat es sich gezeigt, daß diese Wirkung nur auf Verunreinigungen mit Adiuretin beruht (BÖTTGER). Vom praktischen Gesichtspunkt aus spielt die Feststellung einer gelegentlichen antidiuretischen Wirkung keine Rolle.

Neben der Injektionsbehandlung hat in der letzten Zeit die von BLUMGART (1922) eingeführte nasale Verabfolgung immer mehr Eingang gefunden. Heute dürfen wir sagen, daß diese Form der Verabfolgung die Therapie der Wahl ist.

Sie bietet neben der für den Kranken bequemer Form den Vorteil, daß man sehr viel höher dosieren kann als dies parenteral möglich ist. Die für die parenterale Therapie zur Verfügung stehenden Präparate enthalten alle auch noch die blutdruckwirksame Komponente, und diese kann, in hohen Dosen verabfolgt (8—10 Einheiten), unangenehme Nebenerscheinungen hervorrufen. Die nasale Verabreichung ist immer ohne Reizerscheinungen und Störungen vertragen worden, wenn man von den jetzt von zwei Seiten beschriebenen Beobachtungen einer spezifischen Überempfindlichkeit, die sich im Laufe einer derartigen Therapie herausbildete, absieht (SIMON und RYDER, FORRÓ und LENDVAI). In diesen Fällen kam es zu schweren anaphylaktischen Erscheinungen, jedoch bestand die Überempfindlichkeit nicht gegen das Hormon selbst, sondern gegen begleitende Eiweißkörper. Die Desensibilisierung gelang zum Teil.

Über die Wirkungen des Hormons beim Diabetes insipidus findet sich das Nötige in den entsprechenden Abschnitten. Die Wirkung läßt sich kurz in den Satz zusammenfassen, daß das Hormon in der Lage ist, den gestörten Wasserhaushalt völlig zu normalisieren. Die für diese Zwecke erforderlichen Dosen sind sehr starken Schwankungen unterworfen. Es kann heute wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die vielfachen negativen Resultate der älteren Literatur nur auf ungenügender Dosierung beruhten. MAINZER hat 50—280 VÖEGLIN-



Einheiten täglich auf nasalem Wege zugeführt. Aus diesen Zahlen ergibt sich, welche große Mengen des Hormons mitunter erforderlich sind. Die Einschränkung der Wasserausscheidung geht mit der Menge des zugeführten Hormons nicht unbedingt parallel. Es gibt einen Punkt, von dem ab eine weitere Steigerung der Hormonzufuhr nur noch einen minimalen Effekt hat. Die zur Kompensation eines Diabetes insipidus notwendige Extraktmenge steht nicht in einfacher Beziehung zur Größe des krankhaft gesteigerten Flüssigkeitsumsatzes und selbst bei ein und demselben Kranken sind zu verschiedenen Zeiten verschiedene Hormonmengen zur Kompensation erforderlich. Eine Überdosierung ist möglich: sie führt meist zu unangenehmen subjektiven Empfindungen, wie Schwindel, Erbrechen und Ohrensausen. Eine ernstere Schädigung ist jedoch noch nicht beobachtet. Der Effekt tritt sowohl bei parenteraler als bei nasaler Hormonzufuhr relativ rasch ein und bleibt, insbesondere bei nasaler Zufuhr, mehrere Stunden lang bestehen. Die länger dauernde Kompensation eines Diabetes insipidus führt zu einer Toleranzbesserung.

*Die Behandlung hypophysärer Krankheiten mit Hormonen anderer endokriner Drüsen.*

Hypophysäre Krankheitsbilder sind infolge der dominierenden Rolle der Hypophyse im endokrinen Geschehen immer pluriglandulär, und es ist daher in der Behandlung vieler der hier zur Rede stehenden Krankheiten naheliegend, die Behandlung durch Zufuhr von Hormonen anderer Drüsen, die sich als geschädigt erweisen, zu unterstützen. Dies ist wiederholt mit bestem Erfolg durchgeführt worden. In dem speziellen Teil finden sich Einzelheiten. Prinzipiell wäre zu dieser Therapie zu sagen, daß zunächst immer ein Versuch mit Hypophysenpräparaten unternommen werden sollte, wenn die Hypophyse wirklich primär geschädigt ist. Durch diese Therapie greift man richtiger in den Störungsmechanismus ein. Die Therapie mit Hormonen anderer Drüsen darf von diesem Gesichtspunkt aus nur als zusätzlich und unterstützend betrachtet werden. Eine derart unterstützende Therapie kommt in erster Linie in Frage mit Keimdrüsen-, Schilddrüsen- und Nebennierenrinden-Präparaten. Die Keimdrüsenunterfunktion ist erfahrungsgemäß bei hypophysären Erkrankungen immer besonders hartnäckig. Im allgemeinen würde es sich empfehlen, falls man an diesem Punkt besonders angreifen will, zunächst einen Versuch mit dem gonadotropen Hormon aus Schwangerenharn zu machen und erst, falls dieser fehlschlagen sollte, einen solchen mit Follikulin und Progesteron. Versuche mit Schilddrüsensubstanz sind erfolgreich unternommen worden in der Bekämpfung der hypophysären Fettsucht oder in Fällen, in denen deutliche myxödematöse Züge vorhanden waren. Die hypophysäre Magersucht wie die SIMMONDSSche Kachexie sind in der letzten Zeit nach ersten Versuchen von v. BERGMANN, THADDEA und KALCK erfolgreich mit Nebennierenrindenpräparaten angegangen worden. Der Erfolg ist verständlich auf Grund der Tatsache, daß Nebennierenrinden-Ausfallserscheinungen in dem Krankheitsbild eine nicht geringe Rolle spielen.

**b) Strahlentherapie und operative Behandlung.**

Die Strahlenbehandlung und operative Therapie sind dann indiziert, wenn Tumoren der Hypophyse nachweisbar sind oder aus dem klinischen Bild auf die Anwesenheit eines Tumors, insbesondere Adenoms, geschlossen werden kann. Gelegentlich sind hypophysäre Unterfunktionszustände, auch wenn kein Anhaltspunkt für einen Tumor vorlag, erfolgreich mit Röntgenstrahlen behandelt worden. So hat z. B. LAMBADARIDES kürzlich darüber berichtet, daß er Frauen mit hypophysär bedingter Amenorrhöe mit gutem Ergebnis röntgenbestraht hat.

Die Röntgentherapie hypophysärer Tumoren kann heute, nachdem sie erst seit 1925 in größerem Maßstabe nach den ersten Mitteilungen von BÉCLÈRE

(1909), GAURINI, BAILEY und CUSHING Anwendung fand, auf eine große Erfolgsserie zurückblicken. Es ist nicht Aufgabe dieses Abschnittes, etwas über die Technik auszusagen, da diese heute in die Hand des Spezialisten gehört (s. die zusammenfassende Darstellung von BAENSCH oder DYKE und GROSS). Auf Grund des vorliegenden Schrifttums ergeben sich folgende Gesichtspunkte für die Indikationsstellung wie Erfolgsaussichten: Der Versuch einer Röntgenbestrahlung ist in allen Fällen, in denen der Zustand (Drucksymptome, Sehnervenatrophie) nicht einen sofortigen Eingriff erforderlich machen, gerechtfertigt. Doch sind die Aussichten für einen Erfolg bei den verschiedenen Arten von Tumoren sehr verschieden und im einzelnen Falle schwer vorauszusagen. Die meisten Autoren (BAILEY, MAGNUS, NEMENOW und JUGENBURG, SGALITZER, NYSTRÖM) stimmen darin überein, daß die eosinophilen Adenome am besten auf die Therapie ansprechen. Die basophilen Adenome verhalten sich sehr verschieden. Neben Erfolgen, die nahezu als Heilung anzusprechen sind (CUSHING, JAMIN), stehen völlige Versager. Die chromophoben Adenome sprechen bereits weniger gut an. Doch fanden HARE und DYKE unter ihren 5 besten Erfolgen mit anhaltender Besserung über 1 Jahr 3 mit *Dystrophia adiposo-genitalis* auf dem Boden eines chromophoben Adenoms. Die Besserungen bei ERDHEIMschen Tumoren sind schon geringer, aber auch sicher beobachtet, so z. B. von SANTIRO, der nach 18 Jahren bei einer wegen *Dystrophia adiposo-genitalis* bestrahlten 26jährigen Frau klinisch nur noch eine Amenorrhöe fand. Oberhalb der Sella ließ sich ein Kalkschatten darstellen. Nur cystische Tumoren, Endotheliome und Teratome, sprechen nicht auf die Röntgenbestrahlung an.

Aus der Literatur ergibt sich, daß die endokrinen Störungen auf die Bestrahlung rascher und besser reagieren als die Einschränkung des Sehvermögens, doch ist letzteres für die ganze Beurteilung ein wichtiges Symptom, da es unmittelbar von der Ausdehnung des Tumors abhängt. Die Erfolge, die die operative Behandlung hier zu verzeichnen hat, sind zweifellos besser als die der Röntgenbestrahlung. Die Rückbildungsfähigkeit einer Störung des Sehvermögens hängt von ihrer Dauer ab. HARE und DYKE haben gute Erfolge erzielt, wenn die Gesichtsfeldeinschränkung noch nicht länger als ein Jahr bestand. Leider zeigt sich, daß viele Fälle erst in desolatem Zustand und nach sehr viel längerer Krankheitsdauer in die Behandlung kommen. PFAHLER und SPACKMANN berichteten z. B. über 21 Fälle, von denen 13 bereits so vorgeschritten waren, daß ein Erfolg nicht mehr erwartet werden konnte. Während und nach einer Röntgenbestrahlung ist eine ständige Kontrolle, insbesondere des Sehvermögens, erforderlich. Die meisten Untersucher fordern etwa monatliche Untersuchungen. Unmittelbar nach der Bestrahlung finden sich häufig kurzdauernde Verschlechterungen, die auf die Ausbildung eines Hirnödems bezogen werden. Nach Abschluß einer Bestrahlungsserie soll man in etwa 2 Monaten einen Erfolg erwarten. Bleibt dieser Erfolg aus, so ist die Operation in Betracht zu ziehen. Im Falle der Besserung ist ständige weitere Überwachung erforderlich. Derartige Kranke müssen mindestens 1 Jahr hindurch beobachtet werden, da gerade nach Röntgenbestrahlung die Gefahr eines Rezidivs sehr groß ist. NYSTRÖM erzielte in 17 von 32 Tumoren durch Röntgenbestrahlung eine erhebliche Besserung. HARE und DYKE berichteten, daß von 20 Fällen ihrer Beobachtungen 15 in bezug auf endokrine Störungen, insbesondere solche der Keimdrüsen gebessert wurden. Das Sehvermögen besserte sich jedoch nur in 5 Fällen. 10 Fälle wurden während 1—5 Jahren weiter beobachtet. 7 zeigten eine annähernde Besserung, jedoch nur 2 in jeder Hinsicht. 1 Fall blieb unverändert und 2 verschlechterten sich wieder. Schädigungen als Folge der Röntgenbestrahlung sind noch nicht beobachtet worden. Daher ist der Versuch einer Bestrahlung in der Mehrzahl der Fälle immer gerechtfertigt.

Auch die Bestrahlung mit Radium ist verschiedentlich erfolgreich versucht worden (NEMENOW und JUGENBURG). HIRSCH hat Einlegen des Radiums in die Keilbeinhöhle empfohlen. CLAIRMONT und SCHINZ brachten das Radium in unmittelbare Nähe des Tumors bei der Operation. PALUMBO berichtete über eine Beobachtung, in der der Patient auf Röntgenbestrahlung nicht, hingegen gut auf eine Radiumbestrahlung von der Keilbeinhöhle aus angesprochen hat. Die Radiumbehandlung ist, wie die Berichte zeigen, erfolgreich, aber nicht ungefährlich. Eine Reaktion in Form von Rhinitis, Kopfschmerzen und Fieber ist sehr häufig und meist belanglos, aber auch Knochenzerstörung und Meningitis sind als Folge der Radiumbestrahlung beobachtet worden.

Bezüglich der Indikationsstellung zur Operation muß betont werden, daß es nicht gleichgültig ist, wer operiert. Wenn schon die Hirnoperationen heute Sache eines Spezialisten geworden sind, so gilt dies in noch viel höherem Maße von den Operationen der Hypophysentumoren. Die Literatur läßt erkennen, daß die Dauererfolge des operativen Vorgehens bessere sind als die der Strahlenbehandlung. Doch sind die Gefahren ungleich größere, denn nicht jeder Chirurg wird so wie CUSHING bei 349 Patienten mit Hypophysenadenom, bei denen 403 Operationen erforderlich waren, eine Operationsmortalität von 6,2% und eine Fallmortalität von 7,1% zu verzeichnen haben. So fordern die meisten Autoren zunächst eine Röntgenbestrahlung (PFAHLER und SPACKMANN u. a.). Ein Zeitraum von zwei Monaten, in dem die Entscheidung fällt, ob die Bestrahlung Erfolg verspricht oder nicht, bedeutet für das operative Vorgehen in den meisten Fällen keinen Verlust. Die Indikationsstellungen zur sofortigen Operation ist nur gegeben bei schweren Störungen des Gesichtsfeldes mit alarmierenden Hirndrucksymptomen. Bestehen Anhaltspunkte für einen cystischen Tumor, so kann eine Punktion Besserung schaffen, die aber meistens nicht von Dauer ist. Die Nachbestrahlung mit Röntgen oder Radium ist angezeigt, wenn der Tumor nicht sicher vollständig entfernt werden konnte und angenommen werden kann, daß er strahlensensibel ist.

## V. Spezielle Symptomatologie.

### 1. Pathologisch-anatomische Vorbemerkung.

Als Ursache von Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems findet der pathologische Anatom Tumoren, die entweder von der Hypophyse selbst oder ihrer Nachbarschaft ausgehen, Metastasen in der Hypophyse oder auch in dem Zwischenhirn, Entzündungsprozesse der Hypophyse selbst oder der Hirnbasis, Gefäßerkrankungen, thrombotische Prozesse und Traumen. Es gibt keinen für eine der in Frage kommenden Erkrankungen charakteristischen und spezifischen Befund. Es entzieht sich unserer Kenntnis, warum in dem einen Fall durchaus ähnlich gelagerte Prozesse einen Diabetes insipidus, in einem anderen eine Dystrophia adiposo-genitalis oder in einem dritten einen Zwergwuchs auslösen.

Unter den Tumoren unterscheiden wir diejenigen, die von der Hypophyse selbst ausgehen, das sind die chromophoben und chromophilen Adenome und die sich von Vorderlappenepithelien ableitenden Carcinome und die Tumoren der Nachbarschaft. Nur die Adenome der chromophilen Zellen rufen spezifische Krankheitsbilder hervor, da sie reife Adenome darstellen, die selbst noch Hormone produzieren. Bei der großen Gruppe der übrigen Tumoren kennen wir keine spezifischen endokrinen Störungen. Unter den übrigen Geschwülsten spielen die ERDHEIMschen Tumoren, die sich von den Resten des Hypophysenganges und der RATHKESchen Tasche entwickeln, ätiologisch eine recht große Rolle. Des weiteren kommen in Frage Sarkome, Carcinome, Gliome, Meningiome,



Teratome und Cysten, die sich meistens von der Nachbarschaft aus entwickeln und das Hypophysenzwischenhirnsystem durch Druck schädigen. Tumormetastasen spielen als Ursache des Diabetes insipidus, besonders bei einer Lokalisation in dem Hypophysenhinterlappen eine Rolle. Der Sitz des Primärtumors ist am häufigsten Mamma oder Bronchien (ARNSTEIN). Aber auch Metastasierungen von multiplem Myelom (BACH), Lymphogranulom (TAKAO) oder leukämischen Infiltraten sind gefunden worden.

Die Tuberkulose kann in seltenen Fällen Entzündungsprozesse in dem Hypophysenvorderlappen hervorrufen oder durch eine basilare Meningitis sekundär das Hypophysenzwischenhirnsystem schädigen. SCHMITT fand in 47% der kongenital luischen Kinder spezifische Veränderungen an der Hypophyse! Dystrophia adiposo-genitalis, Diabetes insipidus, SIMMONDSSche Kachexie und Zwergwuchs können durch luische Prozesse hervorgerufen werden. Es handelt sich dabei entweder um luische Gefäßerkrankungen, Gummibildungen in dem Hypophysenvorderlappen oder auch Hypophysenhinterlappen und um basilare Meningitiden. Die Kenntnis der Lues als Krankheitsursache ist wichtig, da sich derartige Fälle meist gut durch eine spezifische Therapie beeinflussen lassen. An unspezifischen Entzündungen kommen septische Metastasen und alle Formen der Meningitiden in Frage. Die Encephalitis epidemica wie Encephalitiden im Gefolge aller Infektionskrankheiten können durch Erkrankung der Zwischenhirnzentren einen Diabetes insipidus oder eine Dystrophia adiposo-genitalis auslösen.

Von den in Frage kommenden Gefäßerkrankungen sind die luischen Prozesse bereits erwähnt. Thrombotische Prozesse spielen in erster Linie in der Ätiologie der SIMMONDSSchen Krankheit eine Rolle, embolische Prozesse sind seltener, aber auch gelegentlich als Ursache für den Schwund des Hypophysenvorderlappens angegeben worden. Arteriosklerotische Prozesse sind an den Gefäßen der Hypophyse nie so hochgradig, daß sie zu Ernährungsstörungen führen. Aneurysmen der Arteria carotis können die Hypophyse durch seitlichen Druck schädigen.

Traumen können das Hypophysenzwischenhirn entweder direkt verletzen (Schußverletzungen) oder indirekt Blutungen verursachen. Die Folge derartiger Prozesse ist meist ein Diabetes insipidus, aber auch die SIMMONDSSche Krankheit ist als Spätfolge solcher Blutungen in den Hypophysenvorderlappen beschrieben worden. Die unkomplizierte Commotio cerebri führt häufig zu einem vorübergehenden Diabetes insipidus.

## 2. Allgemeine Symptomatologie der Tumoren der Hypophyse.

Da in Band 14 dieses Handbuches die Tumoren der Hypophyse von McLEAN in einem besonderen Kapitel abgehandelt worden sind, sollen hier nur die wichtigsten Punkte unter besonderer Berücksichtigung der endokrinen Störungen Erwähnung finden. Inkretorisch tätig sind die Adenome der eosinophilen und basophilen Zellen. Die andere, bei weitem größere Gruppe von Tumoren der Hypophyse wie ihrer Nachbarschaft löst innersekretorische Störungen nur dadurch aus, daß sie die Funktion des Hypophysenzwischenhirnsystems durch Druck schädigt oder die Verbindung zwischen Hypophyse und Zentren unterbricht.

Entsprechend der Existenz von drei verschiedenen Zellarten in dem Hypophysenvorderlappen kennen wir drei verschiedene Typen von Adenomen: die eosinophilen, die basophilen und die Hauptzellenadenome. Nur die beiden ersteren führen zu einer vermehrten Hormonproduktion und zu den charakteristischen Krankheitsbildern, der Akromegalie und des Morbus Cushing, die gesondert abgehandelt werden. Die Hauptzellen sind inkretorisch nicht tätig. Die

sich entwickelnden Symptome erklären sich durch die Verdrängung und Zerstörung der chromophoben Zellanteile des Hypophysenvorderlappens. Wir erhalten das Bild hypophysärer Ausfallserscheinungen. In Fällen, in denen diese vermißt wurden, fand BERBLINGER eine kompensatorische Hypertrophie der restlichen chromophilen Zellen. Die Tumoren der Hypophyse können Störungen des Fettstoffwechsels, des Wasserhaushaltes und, im kindlichen Alter, des Wachstums verursachen. Je nach dem Grad der Zerstörung des Vorderlappens entwickelt sich eine Hypofunktion in dem abhängigen endokrinen System. Die empfindlichste Korrelation in dieser Hinsicht ist die zu den Keimdrüsen, so daß Funktionsausfälle dieser Organe bei den Tumoren der mittleren Schädelgrube außerordentlich häufig sind. HIRSCH hat z. B. festgestellt, daß in seinem Material von Hypophysentumoren ohne Akromegalie Frauen in 93,7% Menstruationsstörungen aufwiesen.

Die Allgemeinsymptome eines Hypophysentumors unterscheiden sich sehr wenig von denen anderer Hirntumoren. Der Kopfschmerz wird häufig hinter die Augen oder in die Stirn lokalisiert. Neben den genannten Stoffwechselstörungen kommen auch solche der Wärmeregulation in Form von Untertemperaturen zur Beobachtung. Auch Schlafstörungen können vorkommen. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht eine Beobachtung BERBLINGERS, der als Ursache einer starken Schläfrigkeit eine mangelnde Blutversorgung des Gehirns infolge Kompression der Carotiden feststellte.

Auch über die Art des vorliegenden Tumors lassen sich einige Angaben machen. Die Craniopharyngiome (ERDHEIMSche Tumoren) entwickeln sich vorwiegend im jugendlichen Alter. Ihr Wachstum ist relativ langsam, es kommt häufig zu einer Cystenbildung und röntgenologisch sind Kalkeinlagerungen häufig nachweisbar (85% WALKER). Sie führen meistens zu Zwergwuchs oder Dystrophia adiposo-genitalis. BECKMANN und KUBIE berichten über 21 derartige Fälle. In allen bestanden Klagen über Kopfschmerzen und Sehstörungen, sehr häufig waren Hirndrucksymptome. Keimdrüsenhypofunktion wurde in keinem Falle vermißt. Die Meningiome entwickeln sich im mittleren Lebensalter suprasellär. Sie führen zu Opticusstörungen, und zwar nicht nur in Form der bitemporalen Hemianopsie, sondern auch zu einseitiger Opticusatrophie. Die Sella bleibt zunächst intakt, ebenso stellen sich endokrine Störungen erst später ein („Chiasma Syndrom“ nach CUSHING und EISENHARDT). Die Gliome des Chiasma sind häufig Teilerscheinung einer RECKLINGHAUSENSchen Krankheit. Die Sehstörungen sind nicht typisch hemianopisch, auch die endokrinen Störungen entwickeln sich erst allmählich. Cysten sind durch eine stärkere Arrosion des Knochens gekennzeichnet, die KORNBLUM mit der Fortleitung der Pulswelle in Zusammenhang bringt.

Die Häufigkeit der einzelnen Tumorarten ergibt eine Statistik von DEERY aus der Klinik von CUSHING. Unter 170 Fällen, die operativ behandelt wurden, fanden sich 54 Adenome, 47 kraniopharyngeale Cysten, 16 supraselläre Meningiome, 14 Gliome des Opticus bzw. des Chiasma und 3 Aneurysmen. Die restlichen Fälle betrafen ungewöhnliche oder negative Befunde. Unter den Adenomen befanden sich 43 chromophobe.

Die Röntgenuntersuchung ist für die Diagnose der Tumoren die wichtigste Untersuchung, die häufig auch eine genauere Lokalisation gestattet. Darüber soll noch einiges berichtet werden.

Die *infrassellaren Tumoren* führen je nachdem, ob ein chromophiles Adenom oder ein anderer Tumor vorliegt, zu etwas verschiedenen Änderungen der Sella. Nur die basophilen Adenome bleiben fast immer so klein, daß sie nicht nachgewiesen werden können. Die eosinophilen Adenome bewirken eine Erweiterung der Sella, bei der das Sellalumen im Längs- und Tiefendurchmesser zunimmt und der Sellaeingang eher eng als weit wirkt (s. Abb. 11). Die Sella ist gleichmäßig, ballonartig aufgetrieben, die Knochenstrukturen und -konturen bleiben erhalten und scharf. Es findet sich nur eine gleichmäßige Knochenatrophie.



Abb. 9. Normale Sella und Sinus sphenoidalis.

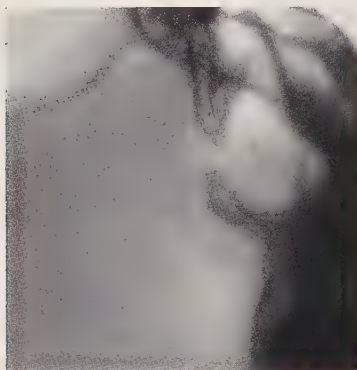


Abb. 11. Acidophilus Adenom. Dichte Wände. Hypertrophie der Proc. clin. „bec acromegallique“. Enger Eingang.



Abb. 12. Chromophobes Adenom. Ballonierte Sella. Atrophie der Wände. Verödung der Proc. clin. Erweiterter Sellaeingang.

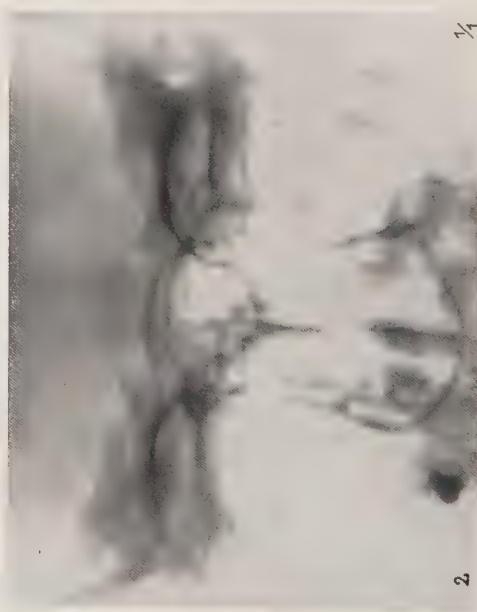


Abb. 10. Occipito-frontale Aufnahme. Das Dorsum sellae auf das Stirnbein projiziert. Die vordere und hintere Wand der Sella, sämtliche Proc. clinoides sind einzeln gut sichtbar.



Abb. 13. Suprasellare Geschwulst. Die Erweiterung ist im Eingang und im Sagittaldurchmesser der Sella am stärksten. Verhältnismäßig stark zerstört sind die Proc. clin. post. und das Dorsum.



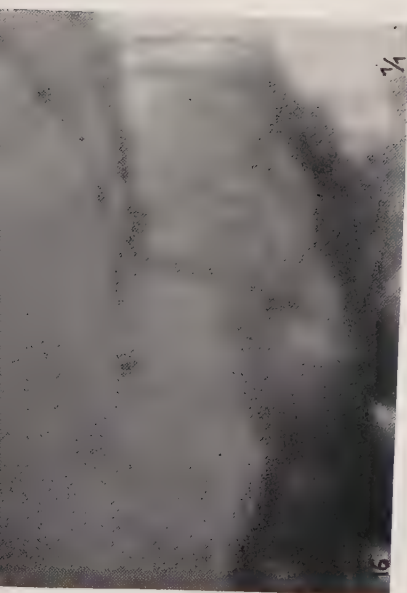


Abb. 14. Infraselellare Geschwulst, welche hauptsächlich den Sinus sphen. infilliert. Der ganze Sinus ist verschattet. Mit Ausnahme der vorderen Wand sind die Grenzen überall verwischt. Sella normal weit. Dorsum kalkarm.

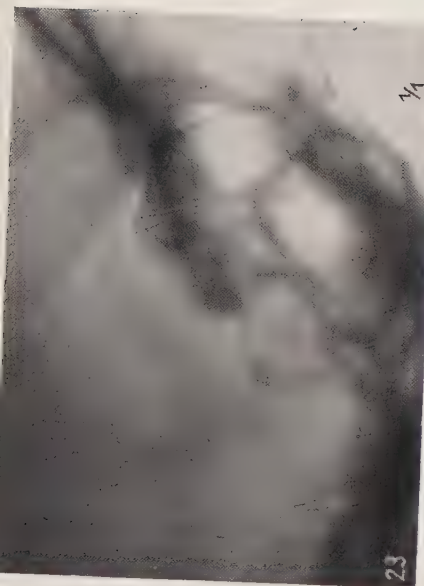


Abb. 15. Präzellare Geschwulst. Sella nicht erweitert. Über dem Sinus chiasmatis ist ein bohnenförmiger, knochendichter, nach oben scharf begrenzter Schatten sichtbar. Die vorderen Proc. clin. sind nicht unterscheidbar.

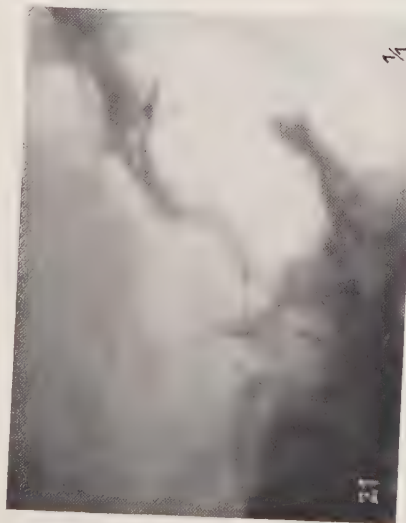


Abb. 16. Retrozellare Geschwulst, welche Hydrocephalus int. verursachte. Dorsum nach vorne gebeugt, dünn, verkürzt. Die Erweiterung der Sella wird durch den Hydrocephalus int. hervorgerufen (hauptsächlich im Eingang und im Längsdurchmesser erweiterte flache Sella, Sinus sphen. frei).



Abb. 17. Durch Hydrocephalus int. verursachte retrozelläre Sella-Veränderung. Die Sella ist hauptsächlich im Eingang und im Längsdurchmesser erweitert. Scharfe Konturen. Die vorderen Proc. clin. sind intakt. Sinus sphen. normal.

Abb. 9—17. Typische Röntgenbilder bei Tumoren der mittleren Schädelgrube. (Abb. 11 u. 12 nach PUECH u. STUHL, die übrigen nach ERDÉLYI.)

Auch das Dorsum sellae und die Proc. clin. post. bleiben immer sichtbar. Das Tuberculum kann ausgehöhlt werden, die Proc. clin. ant. erscheinen verlängert („bec acromégalique“ nach PUECH und STUHL). Der Boden der Sella weitet sich aus. ERDÉLYI hat auf periostale Knochenwucherungen am Sellaboden aufmerksam gemacht, die er bei Akromegalie wiederholt beobachtete. FINE-LIGHT und SCHINZ haben diese Befunde bestätigt. Hauptzellenadenome sowie Carcinome erweitern die Sella mehr im anterioposterioren Durchmesser. Die Knochenatrophie ist stärker, die Sella erscheint aufgeweitet (s. Abb. 12). Die Sehstörung ist in der typischen Form der bitemporalen Hemianopsie vorhanden, da sich der Tumor in den Chiasmawinkel hineinlegt und die medialen Teile sowie den vorderen unteren Rand des Chiasma schädigt. Gelegentlich sind frühzeitig zentrale Skotome beobachtet, die von WILBRAND-SÄNGER durch die exponierte Lage des papillomaculären Bündels am hinteren Rande des Chiasma erklärt werden.

Die *suprasellaren Tumoren* können von der Schädelbasis, den Hirnhäuten, den Nerven oder Arterien, dem Hypophysenstiel oder von den benachbarten Hirnpartien ausgehen (SCHÜLLER). Sie verursachen eine Erweiterung des Sellaeingangs und des Sagittaldurchmessers. Der Sellaboden ist nicht ausgeweitet und der Sinus sphenoidalis bleibt intakt. Das Dorsum und die Proc. clin. post. können stärker zerstört werden bzw. völlig fehlen (s. Abb. 13). Diese Veränderungen entstehen nur langsam, im Beginn können sie völlig fehlen. Gelegentlich entwickeln sich die ERDHEIMschen Tumoren auch in der Sella selbst. Diese behält dann ihren Sattelcharakter und zeigt eine gleichmäßige Erweiterung (ERDÉLYI). Die Proc. clin. post. sind gehoben und zugespitzt und das Dorsum sellae stark verdünnt. Unter diesen Bedingungen ist auch der Sinus sphenoidalis abgeflacht.

Die *suprasellaren Tumoren* verursachen das „Chiasmasyndrom“ (CUSHING und EISENHARDT). Es besteht in der Kombination einer bitemporalen Hemianopsie mit einer bilateralen Opticusatrophie und einer Sellaform, die entweder normal ist oder den eben beschriebenen Typ zeigt. Die Tumoren können sich zunächst nur halbseitig entwickeln und führen dann zu einer einseitigen Opticusatrophie, der erst sehr viel später eine Störung auch des anderen Sehnerven folgt. Die Meningiome verursachen nach CUSHING die reinste Form des Chiasmasyndroms. Die *suprasellaren Geschwülste* sind auch durch die Encephalographie darstellbar. Man findet eine Obliteration der Cisterna chiasmatica, fehlende Füllung der frontalen Arachnoidalräume, Form- und Lageveränderungen der Ventrikel.

Bei den *infrasellaren Tumoren* handelt es sich meistens um bösartige Tumoren, die von der Epipharynx ausgehen und sehr rasch in das Keilbein einwachsen. Sie lassen sich dann als Schatten in der Keilbeinhöhle unmittelbar erkennen (s. Abb. 14). Mitunter kann der ganze Sinus verschattet sein. Die Knochenstruktur des Keilbeins wird völlig zerstört, die Hinterwand des Sinus sphenoidalis unterbrochen. Wächst die Geschwulst von unten her in die Sella, so bleiben Dorsum und Proc. clin. post. zunächst intakt. Zerstörungen der Sella und Opticusschädigungen treten erst dann auf, wenn die Geschwulst den Sellaeingang überragt.

*Parasellare Tumoren* sind Adenome, die seitlich aus der Sella herauswachsen, Meningiome oder Aneurysmen. Röntgenologisch sind sie durch eine asymmetrische Zerstörung der Sella mit Zerstörung benachbarter Knochenpartien charakterisiert. Die Erkennung eines Aneurysmas als Ursache ist röntgenologisch nur dann möglich, wenn Kalkeinlagerungen vorhanden sind. Der Riechnerv sowie weitere benachbarte Hirnnerven, in erster Linie Trigeminus, Abducens und Trochlearis, werden häufig geschädigt. Auch lokale Zeichen von seiten des Temporallappens, Aphasie usw. können auftreten und ermöglichen in Gemeinschaft mit hypophysären Funktionsstörungen die Diagnose.

*Präsellare Tumoren* gehen von der Dura oder der Lamina cribrosa aus. Sie führen zu Störungen des Geruchssinnes und zu einer primären Opticusatrophie. Auch eine Stauungspapille ist nicht selten. Röntgenologisch sind sie durch die Zerstörung der Proc. clin. anter. charakterisiert (s. Abb. 15).

Bei *retrosellaren Tumoren* kann die Sella zunächst völlig intakt bleiben. Wenn sie zerstört wird, so wird in erster Linie das Dorsum sellae nach vorne gebeugt und schwindet als Folge des Druckes ebenso wie die Proc. clin. post. (s. Abb. 16). Erstreckt sich der Tumor bis zum Chiasma, so entwickelt sich eine bitemporale Hemianopsie.

Außer den eben besprochenen Geschwülsten verursacht auch ein *Hydrocephalus internus* (Abb. 17) Änderungen an der Sella. Dorsum und Proc. clin. post. werden infolge des vermehrten Druckes atrophisch. Gleichzeitig wird der Eingang der Sella weiter. Die Sella ist insgesamt flach und seicht. Der Sinus sph. ist nicht abgeflacht.

Das Auftreten von *Verkalkungen* in der Gegend der Sella ist schon verschiedentlich erwähnt. Im Hypophysenvorderlappen können Kalkeinlagerungen vorkommen ohne pathologische Bedeutung. Daher sind derartige Verschattungen in der Sella selbst immer mit größter Vorsicht zu beurteilen und nur, wenn weitere Veränderungen nachweisbar, als pathologisch zu werten. Schalenförmige Kalkeinlagerungen finden sich bei einer Sklerose, der Arteria carotis oder auch bei verkalkten Cysten. Die Kalkeinlagerungen der ERDHEIMschen Tumoren sind als besonders wichtiges diagnostisches Symptom bereits erwähnt.

### 3. Die Akromegalie.

**Historisch.** Im Jahre 1886 wurde die Akromegalie erstmalig als Krankheitseinheit von PIERRE MARIE beschrieben und mit einem Unterfunktionszustand der Hypophyse in Zusammenhang gebracht. 1900 fand BENDA in einigen Fällen dieser Krankheit Hypophysentumoren, in denen er stark lichtbrechende Granula erkannte. 1910 fand B. FISCHER, daß zwischen der Vermehrung der eosinophilen Zellen und der Akromegalie „ziemlich direkte und enge“ Beziehungen bestehen müßten. 1928 gelang es PUTNAM und BENEDICT, die Akromegalie beim Hund durch länger dauernde Injektion von Wachstumshormon zu erzeugen.

**Vorkommen.** Die Akromegalie ist eine keineswegs seltene Erkrankung. Die beifolgende Tabelle von ATKINSON gibt Aufschluß über die Häufigkeit der Entwicklung in den verschiedenen Lebensaltern wie über die Verteilung bei beiden Geschlechtern. Sie läßt die schon lange bekannte Tatsache erkennen, daß im 20.—30. Lebensjahr der Krankheitsbeginn sich deutlich häuft und daß zwischen Männern und Frauen kein Unterschied besteht.

Eine bestimmte Konstitution scheint Voraussetzung für die Krankheitsentstehung zu sein. Über Erbfaktoren ist sehr wenig bekannt. Man wird ihnen

keine allzu große Bedeutung zusprechen dürfen. Immerhin liegen einige Beobachtungen vor: die von ARNOLD, der 2 Brüder, die von FRÄNTZEL, der Vater und Tochter und die von A. FRÄNKEL, STADELMANN und BENDA, die Vater und 3 Geschwister erkrankt fanden. LEWIS beobachtete eineiige Zwillinge, die aus einer Familie mit zahlreichen großen Menschen stammten, von denen einer vielleicht als Folge eines Schädeltraumas an Akromegalie erkrankte, der andere aber gesund blieb.

Alter	Männlich		Weiblich		Zusammen	
	absol.	%	absol.	%	absol.	%
bis 20	128	22	80	13,3	208	17,4
21—30	215	37	226	36,9	441	36,9
31—40	142	24	184	30,5	326	27,3
41—50	75	13	76	12,3	151	12,6
über 50	27	4	42	7,0	69	5,8
	587		608		1195	

**Symptomatologie.** Die Bezeichnung Akromegalie bringt das charakteristische Symptom, die Vergrößerung und Vergröberung der gipfelnden Teile, zum Ausdruck. Die Größenzunahme von Händen, Füßen, Nase, Kiefer und Zunge ist die Folge einer starken Bindegewebsvermehrung. An Händen und Füßen erfolgt sie meist mehr in die Breite (Type en large) und nur bei gleichzeitiger Kombination mit Riesenwuchs in die Länge (Type en long) (s. Abb. 3a u. 4a, S. 279, 280). Die Vergrößerung der Zunge findet sich nach ATKINSON in 95% aller Fälle. Die Zungenpapillen sind verdickt, die Zungenschleimhaut ist vergrößert. Die Haut wird derb und fest und zeigt eine vermehrte Hornbildung. An der Kopfhaut kann es zur Ausbildung der Cutis verticis gyrata (UNNA) kommen. PARKES-WEBER findet dieses Phänomen 12mal in der Literatur erwähnt und beschreibt selbst, gemeinsam mit ATKINSON, einen Fall mit nur halbseitiger Ausbildung dieser Veränderung.

Vermehrte Behaarung und bei Frauen Umschlag in den männlichen Behaarungstyp ist häufig. AUSCH berichtete über einen Umschlag der Haarfarbe. Durchblutungsstörungen der Haut und Akroparästhesien sind nicht selten und werden subjektiv stark empfunden. BORRAK hat eine größere Zahl von Kranken mit hypophysären Krankheitszeichen und Akroparästhesien zusammengestellt und spricht letztere als hypophysäres Symptom an.

Die Änderungen am Skeletsystem manifestieren sich in erster Linie am Knorpel. Die Rippen sind stark verbreitert, der Thorax ist faßförmig. Die als Rest der Epiphysenfugen anzusprechenden Knorpelleisten der Wirbel zeigen ein appositionelles Wachstum (ERDHEIM). Es kommt zur Anlagerung von Knochen



an den Wirbelkörpern und zu einer Wucherung der knorpeligen Bandscheiben. Die Folge dieser Veränderung ist die für den Akromegalen so charakteristische Lordose der Brustwirbelsäule, die eine Kyphose der Lendenwirbelsäule bedingt. Nach ATKINSON hatten von 584 Fällen nur 16,4% eine normale Wirbelsäule. Die Jochbeine, Unterkiefer und Oberkiefer werden größer, der obere Orbitalrand ist verdickt. Die Zahnlücken werden weiter (mitunter Frühsymptom!), die Zähne des Unterkiefers greifen über die des Oberkiefers. Die Röntgenuntersuchung des Skelettsystems zeigt die Bildung von Exostosen, Verstärkung der Leisten, an denen die Muskeln inserieren und verstärkte Ausbildung der knöchernen Höhlen. Diese kann so stark werden, daß sie zu einer Einengung der Nervenaustrittslöcher am Schädel führt. SCHULZE und FISCHER beschrieben z. B. eine Acusticusschädigung als Folge einer starken Pneumatisation des Warzenfortsatzes. Der Knochen läßt Umbauvorgänge erkennen, die auf einer verstärkten Resorption beruhen und bei längerer Krankheitsdauer zu einer Osteoporose führen. Die Corticalis ist verschmälert, die Spongiosa verbreitert. ROWE, WINTER und MORTIMER fanden bei einem Fall von Riesenwuchs mit Akromegalie am Schädel bei einer Knochendicke von 15 mm 9 mm Spongiosa. Die nicht seltenen deformierenden Arthritiden sind nach ERDHEIM ebenfalls Knorpelwucherungsprozesse als Folge der vermehrten Bildung des Wachstums-hormons.

Die Genitalfunktion ist dann gestört, wenn der Tumor durch Druck die vorderen Abschnitte der Hypophyse schädigt (HIRSCH). Sie äußert sich in Oligo bzw. Amenorrhöe, fehlender Libido und Potenz. Gelegentlich geht, insbesondere bei Männern, ein Stadium gesteigerter Sexualität voraus. Eine Vergrößerung der äußeren Genitalien — wahrscheinlich als Ausdruck der Splanchnomegalie — ist nicht selten, aber nicht gleichbedeutend mit gesteigerter Funktion. Es gibt aber auch Fälle, in denen die Sexualfunktion voll erhalten bleibt und bei Frauen Gravidität, Geburt und Wochenbett normal absolviert werden. Gynäkomastie (DELAMARE, GOANA) sowie Galaktorrhöe (ERDHEIM, HIRSCH, MANDL und WINDHOLZ) sind gelegentlich beobachtet.

Auch für die Art der Schilddrüsenstörung gibt es keine Regelmäßigkeit. Kropfbildung mit und ohne Basedowifizierung, Myxödem (z. B. NEMENOW und JUGENBURG, MICHON und GRAN) sowie Vollbasedow (z. B. BARONE, JUGENBURG und CHALJAVIN) sind beschrieben. ANDERS und JAMESON stellten insgesamt 215 Fälle aus der Literatur zusammen mit Störungen der Schilddrüsen-tätigkeit, in denen eine Hypofunktion häufiger war als eine Hyperfunktion. Je nach dem Funktionszustand der Schilddrüse findet sich ein erhöhter oder herabgesetzter Grundumsatz. Nach LIEBESNY ist die spezifisch-dynamische Wirkung erhöht. FULTON und CUSHING konnten diesen Befund jedoch nicht bestätigen. Auch für die Störung in der Schilddrüsen-tätigkeit ist der starke Wechsel wie der Umschlag vom Hyper- zum Hypofunktionszustand charakteristisch.

Die Nebennieren finden sich meist vergrößert (CUSHING und DAVIDOFF). Es ist möglich, daß die Hypertrichosis wie die gelegentlich verstärkte Pigmentierung damit in Zusammenhang stehen. Sonstige klinische Zeichen einer vermehrten Rindenfunktion fehlen. Die Osteoporose läßt an eine Mitbeteiligung der *Nebenschilddrüse* denken, doch sind die dafür vorhandenen Befunde relativ gering. Nur HADFIELD und ROGERS berichten ebenso wie früher schon ERDHEIM über eine Vergrößerung der Epithelkörperchen, die sie autopsisch feststellten (s. S. 306). Die *Thymusdrüse* fand sich nach ATKINSON in 115 darauf untersuchten Fällen 63mal vergrößert. Sie ließ sich in 44 dieser Fälle nicht nachweisen und war in 8 durch Fett ersetzt. Das *Pankreas* wurde gelegentlich vergrößert gefunden, ein Befund, der im Sinne der Splanchnomegalie gedeutet wird. CIPRIANI, MORACHINI und ROTTA berichteten über ein sklerotisches Pankreas mit einer herabgesetzten Zahl von LANGERHANSschen Inseln.

In vielen Fällen von Akromegalie finden wir schwere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels. Bereits PIERRE MARIE hatte darüber berichtet, daß man

in  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Fälle eine Glykosurie antrifft. ATKINSON findet in 33% (780 Fälle) eine Zuckerausscheidung und nur 18 dieser Fälle wiesen eine alimentäre Glykosurie auf. In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich um eine echte diabetische Stoffwechselstörung, die sich in nichts von dem Bild des gewöhnlichen Diabetes unterscheidet (s. WISLICKI), aber auch ein durchaus abweichendes Verhalten aufweisen kann. Die Ansprechbarkeit auf Insulin ist herabgesetzt, der Grad der Glykosurie und Glykämie starken Schwankungen unterworfen. Schweres und durch Insulin nur schlecht zu beeinflussendes Koma ist nicht selten (s. z. B. den Fall von OPPENHEIMER). Auch der in dieser Hinsicht scheinbar normale Akromegale zeigt bei Zuckerbelastungen einen verstärkten Anstieg der Blutzuckerkurve, Glykosurie und eine vermehrte Toleranz gegenüber Insulin (OPPENHEIMER, LUCKE u. a.).

Störungen im *Wasserhaushalt* sind relativ selten. Am häufigsten ist eine Polyurie (ZACK, KATSUKI), gelegentlich wird über eine Oligurie (RADOVIC und PAPASIAN) berichtet. Echten Diabetes insipidus fanden WEISS und HEIMANN. Auch die Nykturie, die auf Grund der Ausführungen in dem allgemeinen Teil als Zeichen einer zentral nervösen Störung aufgefaßt werden darf, findet in manchen Krankengeschichten Erwähnung (R. SCHMID u. a.).

Störungen des *Fettstoffwechsels* sind nicht allzu häufig. LANGE berichtet über einen Jungen mit Hydrocephalus und starker Adipositas, bei dem sich im Alter von 16 Jahren, im Anschluß an einen Occipitalstich, eine Akromegalie entwickelte. Besonders interessant ist auch der Fall von PAINVILLE und CAILLIAU, die eine diffuse Fettsucht im Sinne der Dystrophia adiposo-genitalis in Kombination mit einer Akromegalie bei einer 23jährigen kongenital-luischen Frau beobachteten (s. Abb. 5b, S. 287). Eine besondere Form der Fettansammlung im Sinne des HottentottenfettsteiBes wurde von G. S. MILLER jr. beschrieben.

Der *Mineralstoffwechsel* ist besonders im Hinblick auf die häufige Osteoporose, die sich im Laufe der Erkrankung fast immer entwickelt, wiederholt untersucht worden. Die Werte für Calcium und Phosphor im Blut waren fast immer normal. Nur gelegentlich wird über Erhöhung des Blutkalkes (14 mg-%) berichtet (DIBOLD). SCRIVER und BRYAN fanden bei hohen Phosphor- und Calciumgaben (1,2 bzw. 1,0 g) die Bilanzen positiv, bei niedrigen, wie viele andere Untersucher, negativ.

Für Störungen im Eiweißstoffwechsel sprechen die Befunde von FALTA, der die Harnsäureausscheidung häufig stark vermehrt fand, wie die von THANNHAUSER und CURTIUS, die normale Kreatinin- hingegen erhöhte N-Ausscheidung beobachteten.

Die inneren Organe weisen in der Mehrzahl der Fälle eine erhebliche Größenzunahme (Splanchnomegalie) auf. Sie läßt sich in vivo am Intestinaltrakt und hier wieder am Colon röntgenologisch nachweisen (CARNOT, BISE u. a.). Auch die Vergrößerung des *Herzens* (HUMPHRY und DICKSON, BARKER, sowie die besonders eindrucksvolle Beobachtung von HOLLAND), die extreme Ausmaße annehmen kann, wird als Ausdruck der Splanchnomegalie angesehen. Auf Grund der Befunde von REINHARDT und CREUTZFELD beruht sie auf einer Vergrößerung der Muskelfasern und nicht auf einer Vermehrung des Bindegewebes. Sie führt zu einer erheblichen Dilatation und Insuffizienz des Herzens. Die Arteriosklerose tritt bei Akromegalen früher auf als bei Gesunden. Nach BRENNING ist der Blutdruck in der Mehrzahl der Fälle normal und nur, wenn der Erkrankungsbeginn in die Zeit des Klimakteriums fällt, scheint ein etwas erhöhter Blutdruck die Regel zu sein.

Störungen des Blutbildes sind relativ häufig. Anämien und Polyglobulie (GUILLAIN und Mitarbeiter) kommen vor. BALLIF und BRIESE sowie MAESTRINI

fanden eine perniziöse Anämie, die gut auf Lebertherapie ansprach. Sie glauben an einen kausalen Zusammenhang. ATKINSON berichtet über 2 Fälle der Literatur mit SCHÜLLER-CHRISTIANSCHER Krankheit. Im Blutaussstrich finden sich häufig Lymphocytose und Eosinophilie (MENDEL, BARKER).

Der Bewegungsapparat — Muskulatur, Gelenke — zeigt nicht selten charakteristische Änderungen. Einem Stadium vermehrter Kräfte folgt ein solches größter Muskelschwäche und allgemeiner Hinfälligkeit, die mit dem Körperbau und Aussehen der Kranken kontrastiert und auch von ihnen stark empfunden wird. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der Vermehrung des Bindegewebes in der Muskulatur. ARNOLD fand außerdem eine Vakuolisierung und Atrophie der einzelnen Muskelfasern. Schwere deformierende Arthritiden sind nicht selten. ERDHEIM erklärt diese als weiteres Zeichen des Angriffspunktes des Wachstumshormons am Knorpel (s. allgemeinen Teil).

Auch das *Nervensystem* ist häufig von Störungen betroffen. Schon MARIE beobachtete mit MARINESCO eine Vermehrung der bindegewebigen Elemente in den peripheren Nerven. So sind auch Sensibilitätsstörungen und Lähmungserscheinungen in der Peripherie ein Befund, über den immer wieder berichtet wird (s. z. B. LIST). Kombination der Akromegalie mit der Neurofibromatose Recklinghausen findet ATKINSON in insgesamt 12 Fällen der Weltliteratur. Obwohl in Anbetracht der relativen Häufigkeit der Akromegalie, die Zahl derartiger Kombinationen selten ist, wird von den meisten Autoren ein Kausalzusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern angenommen. Amyotrophische Lateralsklerose, sowie Syringomyelie (PETRÉN, LANGERON und LE DOURNEUF) sind weitere seltene Kombinationen, über deren Kausalverknüpfung sich kaum etwas sagen läßt.

Störungen des *Gesichtsfeldes* als Folge der Vergrößerung der Hypophyse findet sich nach der neuesten Statistik von ATKINSON, der 1071 Fälle daraufhin geprüft hat, in 32%. Am häufigsten besteht eine bitemporale, sehr viel seltener eine homonyme Hemianopsie. Opticusatrophie bis zur Erblindung und Kataraktbildung bei einem gleichzeitig bestehendem Diabetes sind nicht selten.

Das psychische Verhalten der Kranken ist recht charakteristisch. Sie sind meist gutmütig, etwas stumpf, träge und langsam und haben selbst ein deutliches Gefühl für diese bei ihnen einsetzende Wesensänderung. Die Intelligenz leidet nicht. Es wird nur gelegentlich über eine erhöhte Erregbarkeit berichtet. PERÉNY findet bei 2 seiner Kranken epileptische Anfälle; bei dem einen bestand aber eine Lues cerebri.

Die Erkrankung verläuft häufig ohne wesentliche subjektive Störungen, abgesehen von der Empfindung für die Änderung des Aussehens. Bei stärkerer Ausdehnung des Hypophysentumors treten die allgemeinen Tumorsymptome auf. Klagen über Kopfschmerzen bestehen auch dann, wenn der Hypophysentumor keine besondere Größe hat. Nicht selten sind Jochbeinschmerzen, die in der Nacht zunehmen. Die Einengung des Gesichtsfeldes wird subjektiv meist auffallend spät und nur, wenn sie schon höhere Grade erreicht hat, empfunden. Die Störung der Sexualfunktion wie die Änderungen des Charakters sind weitere Symptome.

Wiederholt ist in der letzten Zeit der Harn auf die Anwesenheit von *Hypophysenhormonen* hin untersucht worden. PARHON und Mitarbeiter bemühten sich um den Nachweis des Wachstumshormons und injizierten zu diesem Zweck Harn von akromegalen Kaninchen und Meerschweinchen. Sie berichten über eine Zunahme des Wachstums dieser Tiere im Vergleich zu Kontrollen. MANGITAY-BECHT und NIKLÓS fanden in 6 Fällen 2mal die Prolan A-Reaktion positiv und berichten über eine gewisse Beziehung zu der Schwere der Erkrankung. Ausnahmslos positive Prolan A und 2mal positive Prolan B-Reaktion bei 12 Akromegalen beobachteten BLANCO, SOLER und PALLARDO. Da bei anderen hypophysären Erkrankungen die Reaktion negativ ausfiel, sprechen sie ihr eine differentialdiagnostische Bedeutung zu; ein Schluß, dem man auf Grund der sonstigen negativen Befunde nicht zustimmen kann.



**Pathologische Anatomie und Ätiologie.** Die Ursache der Erkrankung liegt in einer Überproduktion an Wachstumshormon. Dieser Zustand findet pathologisch-anatomisch seinen Ausdruck in der Bildung eines eosinophilen Adenoms. Nach ATKINSON besteht in 46% aller Fälle ein gutartiges Adenom. In einem kleinen Prozentsatz liegen Adeno-epitheliome (ABADIE, PAULY, BARGUES) und maligne Adenome (BERBLINGER, ERDHEIM und HECHST) vor. Sie zeigen ebenfalls Zellen vom eosinophilen Typ. Eine bloße Zunahme der eosinophilen Zellen sah BERBLINGER. Sehr wichtig ist auch die Feststellung von ERDHEIM, der ein eosinophiles Adenom bei völlig intakter Hypophyse in der Rachendachhypophyse fand. Man wird daher alle Beobachtungen nicht werten können, in denen über eine normale Hypophyse ohne Untersuchung der Rachendachhypophyse berichtet wurde. Selbst wenn man diesen Maßstab anlegt, bleiben jedoch einige Fälle übrig, in denen ein Befund an der Hypophyse vermißt wurde (VENTRA, GOLDSCHMIDT). Man wird annehmen müssen, daß hier ein Hyperfunktionszustand vorgelegen hat, der mit unseren heutigen Methoden morphologisch nicht zu fassen ist. Die basophilen Zellen sind meistens vermindert, nur ABADIE und Mitarbeiter sowie HORA sahen eine starke Vermehrung dieser Zellelemente. Die Verminderung der basophilen Zellen wird als morphologischer Ausdruck für die Minderproduktion des gonadotropen Hormons angesprochen.

Für die Beteiligung der Zwischenhirnzentren an der Erkrankung bestehen wenig Anhaltspunkte. In der Mehrzahl der Fälle ist die Akromegalie sicher eine rein hypophysäre Erkrankung. Doch zeigt die Beobachtung von POLLAK und besonders die von CAMPAILLA, der die Akromegalie bei einer Patientin mit mesencephalen Symptomen auf dem Boden einer luischen Erkrankung beschrieb, daß gelegentlich auch die vegetativen Zentren für die Störung verantwortlich gemacht werden können. Die seltene Kombination der Akromegalie mit Fettsucht, wie mit Diabetes insipidus sprechen auch in diesem Sinne.

Die Ursache des partiellen Hyperpituitarismus (BERBLINGER) bei der Akromegalie ist in der Mehrzahl der Fälle nicht zu klären. Nicht ganz selten wird eine Lues gefunden. In dem Fall von PAYNEVILLE und CAILLIAU bestanden luische Änderungen an dem Gefäßsystem der Hypophyse. Ein eosinophiles Adenom lag nicht vor, hingegen wurden Zeichen einer Hyperaktivität der eosinophilen Zellen gefunden. In den Beobachtungen von DOLIN handelte es sich um einen basilar meningitischen Prozeß. Die Frage der traumatischen Entstehung ist gelegentlich erörtert worden. Es finden sich in der Literatur einige Fälle, in denen ein Trauma als auslösende Ursache erwähnt wird (SCHLÜTER, RICCI, SCHUR). In der Beobachtung von LANGE wird ein Hydrocephalus als mögliche Ursache angesprochen.

*Verlauf.* Der Ablauf in einzelnen Schüben ist häufiger als die Entwicklung eines kontinuierlichen Krankheitsbildes. Stillstand ist in jedem Stadium möglich. Der Grad der Ausbildung der Störung ist sehr verschieden. Nach PARKES WEBER soll die Dickenzunahme des Gesichts, des Halses und der Hände bei Krankheitsbeginn im mittleren Lebensalter besonders ausgeprägt sein. Mitunter sind die Knochen, zuweilen Haut und Bindegewebe oder die Eingeweide am meisten betroffen. Überwiegend einseitige Ausbildung ist sehr selten gefunden (z. B. LACAILLE). Während die Stoffwechselstörungen häufig einem Wechsel unterliegen, ist die Wachstumsstörung nur sehr selten einer Rückbildung fähig.

Einige besondere Verlaufsformen verdienen noch Erwähnung. Entgegen der Theorie, daß eine Überproduktion des Wachstumshormons in der Jugend zum Riesenwuchs und nach Abschluß des Wachstums zur Akromegalie führt, sind immer wieder Fälle auch zum Teil ohne Riesenwuchs im kindlichen Alter

beschrieben worden (FALTA). ATKINSON hat kürzlich die Weltliteratur auf diese „Frühakromegalie“ hin gesichtet und teilt insgesamt die Krankengeschichten von 32 Fällen mit. Von diesen erkannte er 25, und zwar 15 Jungens und 10 Mädchen, als zur „Frühakromegalie“ gehörend an. (Beginn der Erkrankung vor dem 15. Lebensjahr). Die Beobachtungen von PETÉNYI und JANKOVICH zeigen, daß auch in diesen jugendlichen Fällen ein eosinophiles Adenom die Ursache darstellt. Die Deutung dieser Beobachtungen ist schwer möglich. Heute wird man sie kaum als Gegenargument gegen die so fest begründete Anschauung über die Entstehung der Akromegalie des Erwachsenen betrachten dürfen.

Von der gewöhnlichen Form der Akromegalie hat EH RMANN den akromegaloiden Typ und den Akromegaloidismus abgetrennt. Unter akromegaloidem Typ verstehen EH RMANN, I. BAUER u. a. Menschen, die ohne je manifest zu erkranken, doch gewisse akromegale Züge tragen, wie Größe, groben Knochenbau, große Hände und Füße, großen Unterkiefer. Dieser akromegaloiden Typ ist meist familiär. URSCHMANN und SCHIPKE haben erst kürzlich wieder über ein schönes Beispiel dieser Art berichtet. Praktische Bedeutung kommt diesen Beobachtungen nicht zu, da sie eine noch als normal anzusehende Variante darstellen, die nur selten zu einer manifesten Erkrankung führt.

Als Akromegaloidismus bezeichnet EH RMANN jene Fälle, in denen es meist im Anschluß an eine Umstellung im endokrinen System (Gravidität, Klimakterium) zu einem einmaligen akromegalen Schub kommt (s. z. B. Fall 3 der Mitteilung von FREUDENTHAL).

**Prognose.** Akromegale sind in einem erhöhten Maße gegenüber Infektionen anfällig. Dem Zustand der Überfunktion kann ein solcher der Unterfunktion folgen bis zum Bilde der hypophysären Kachexie und so zum Tode führen. FREUDENTHAL spricht von hypertrophisch-atrophischer Mischform. Die Prognose quoad vitam ist von der Art, Größe und Ausdehnung des Tumors (malignes Adenom!), der Schwere der bestehenden Störung, insbesondere der Gesichtsfeldeinschränkung und der begleitenden Stoffwechselstörungen abhängig. PERÉMY berichtet darüber, daß von 35 seiner Kranken im Laufe von 11 Jahren 4 gestorben sind, davon ein Fall im Anschluß an die Operation an einer fortschreitenden Kachexie. Die Prognose quoad sanationem ist abhängig von dem Erfolg der Therapie, der nicht sicher vorausgesagt werden kann. Die Einschränkungen des Gesichtsfeldes — eventuell vorhandene Beschwerden, wie Kopfschmerzen usw. — sind einer weitgehenden Rückbildung fähig. Auch Stoffwechselstörungen, wie die der endokrinen Drüsen, können sich teils spontan, teils unter der Wirkung der Therapie völlig zurückbilden. Nur die typische akromegale Wachstumsstörung bleibt in vollem Ausmaße bestehen. Nur bei den oben erwähnten, von EH RMANN als Akromegaloidismus bezeichneten, kurz dauernden Krankheitsschüben sind Rückbildungen auch in dieser Hinsicht beobachtet worden.

**Diagnose und Differentialdiagnose.** Die Diagnose der Erkrankung stößt auf keinerlei Schwierigkeiten, da die Änderungen in dem Aussehen so charakteristisch sind, daß sie kaum verkannt werden können. Verwechslungen sind allenfalls möglich mit der Ostitis def. Paget, die jedoch die akralen Teile völlig unverändert läßt. Die Osteoarthropathie hypertrophiant pneumonique läßt den Schädel unverändert, es bilden sich Trommelschlegelfinger, Krümmungen der Nägel und eine Kyphose, die sich dorsolumbal lokalisiert. Auch die Leontiasis ossea läßt die Extremitäten wie Weichteile völlig frei und führt am Schädel zu keiner Vergrößerung der Nase und des Unterkiefers. Die Syringomyelie kann halbseitige Änderungen der Hände hervorrufen, die denen der Akromegalie ähneln, doch dürfte bei dem völlig anderen klinischen Bild die Unterscheidung nicht schwer sein, bis auf jene Fälle, in denen eine Kombination beider Erkrankungen vorliegt, die oben erwähnt wurden. Die Störungen von seiten der anderen endokrinen Drüsen — Sexualstörung, Myxödem oder Basedow, Diabetes mellitus — können so im Vordergrund stehen, daß die Grundkrankheit übersehen wird.

Dies ist besonders dann möglich, wenn diese Störungen der Entwicklung der Akromegalie vorausgehen.

**Therapie.** In bezug auf die Therapie kann im wesentlichen auf den allgemeinen Teil verwiesen werden. Die Therapie der Wahl, die auch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu einem Erfolg führt, ist die Röntgenbestrahlung. Alle 16 mit Röntgenbestrahlung behandelte Fälle PERÉMYs erlangten ihre Arbeitsfähigkeit wieder. Zu einer Operation wird man heute nur dann raten, wenn der Tumor eine bedrohliche Größe annimmt, allgemeine Tumorsymptome und eine schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens zur Folge hat und auf Röntgenbestrahlung nicht in dem notwendigen Maße anspricht. ATKINSON berichtet über 8% Todesfälle bei der Operation. Auch die Operation ist nicht immer von Erfolg begleitet und hat gelegentlich die Entwicklung einer Kachexie eingeleitet.

Eine Hormonbehandlung ist auch verschiedentlich versucht worden. Sie ist in der Mehrzahl der Fälle überflüssig, da ein Überfunktionszustand vorliegt, der hormonal nicht zu beeinflussen ist. Aussichtsreich ist nur der Versuch einer Behandlung der Sexualstörung durch gonadotropes Hormon oder durch die Sexualhormone.

#### 4. Die Akromikrie.

Im Jahre 1927 berichtete BRUGSCH über ein Krankheitsbild, das er als Akromikrie oder *Dystrophia osteo-genitalis* bezeichnete. In dem zugrundeliegenden Fall handelte es sich um ein 23jähriges Mädchen, das seit etwa 10 Jahren an einer chronischen Tuberkulose litt, die sich an Auge, Lungenhilus, Mesenterium und an den Lymphdrüsen des Halses lokalisierte. Seit ihrem 20. Lebensjahr hatten sich langsam andere Störungen entwickelt. Sie klagte über starke Kopfschmerzen, über vermehrten Durst und über starken Haarausfall. Die Fingerspitzen und Zehen wurden gegenüber jeder Berührung äußerst schmerzhaft. Ihre seit dem 15. Lebensjahr regelmäßige Menstruation blieb aus. An den Händen fanden sich Deformierungen und eine starke Akrocyanose (s. Abb. 3 d u. 4 b, S. 279, 281). Die Endphalangen waren klein, Mittel- und Grundphalangen wurstförmig, der Handrücken gedunsen. Röntgenologisch zeigte sich eine verwaschene Knochenstruktur. Die Corticalis und der Markraum waren unscharf begrenzt. BRUGSCH spricht von einem Knochenumbau, der sich außer an den Händen in derselben Form auch noch am Schädel fand, ohne daß es recht klar ist, um was für einen Prozeß es sich bei diesen Knochenänderungen handelt. Die weitere Untersuchung ergab noch eine Polyurie von 8 l pro Tag und über der Sella eine Schattenmasse, die BRUGSCH an das Vorliegen eines tuberkulösen Duraprozesses denken ließ. BRUGSCH sieht das Wesentliche des Krankheitsprozesses in der eigenartigen Verkürzung der Akren. Die hypophysäre Genese scheint auf Grund der begleitenden genitalen Dystrophie wie des Diabetes insipidus und des Röntgenbildes der Sella, als ziemlich sicher. BRUGSCH spricht dieses Krankheitsbild als Gegenbild zu der Akromegalie an.

Nach dieser Beschreibung von BRUGSCH ist in der Literatur noch über einige wenige weitere Fälle berichtet worden. BALLMANN schildert eine Beobachtung bei einem 37jährigen Mann mit einem Schwund der Weichteile und des Knochens an den gipfelnden Teilen und mit einer genitalen Dysfunktion. Er erzielte durch Pituitrinbehandlung eine Besserung. ROSENSTERN beschrieb ein 3 $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen, das außer der Verkürzung der Akren noch einen Kleinwuchs und eine Adipositas aufwies (s. Abb. 3, S. 279). PARHON, BALLIF und LAVRÉNECO sahen einen ähnlichen Zustand bei 2 Geschwistern, die außerdem noch eine Mikrocephalie und eine Idiotie aufwiesen. OCHS berichtet über einen 15jährigen Patienten mit Zurückbleiben des Wachstums, insbesondere der Extremitäten, genitaler Unterentwicklung und sehr dicker Hautbeschaffenheit. UMANSKY sah einen ähnlichen Zustand bei kongenitaler Lues. Obduktionsfälle liegen bis jetzt noch nicht vor.

Zweifellos wird man den Gedankengängen BRUGSCHs durchaus zustimmen müssen, daß die auffallende Verkürzung der Akren in seiner Beobachtung, wie in den weiteren hier angeführten Fällen, an ein gegensätzliches Verhalten zu der Akromegalie denken läßt. Auch die Kombination der Erkrankung mit einem Diabetes insipidus, mit Kleinwuchs, Adipositas wie mit sexueller Dysfunktion weisen auf eine hypophysär-mesencephale Genese. Doch wird man andererseits, wie auch BERBLINGER betont, bei der geringen Zahl der bisher vorliegenden Beobachtungen wie dem völligen Fehlen von Obduktionsfällen, die uns über das so wichtige Verhalten der eosinophilen Zellen Aufschluß geben könnten, einstweilen in der Anerkennung des selbständigen, hypophysär bedingten Krankheitsbildes noch etwas zurückhaltend sein müssen.



1933 hat BARSONY die Anschauung vertreten, daß die Sklerodaktylie, die man bis dahin nur als eine besondere Form der Sklerodermie aufgefaßt hat, besser als Akromikrie bezeichnet wird. SELLEI hatte die Sklerodaktylie bereits als eine Erkrankung *sui generis*, die mit der Sklerodermie nichts gemeinsam hat, angesprochen und betont, daß außer den Verkürzungen an den Fingern, stets auch an den Endteilen des Gesichts Veränderungen zu finden sind. Er bezeichnet die Erkrankung als Akrosklerose. Es besteht eine auffallende Schrumpfung der acralen Weichteile besonders an den Fingern und dem Kinn, die Nase wird spitz und dünn, es resultiert ein Vogelkopf. Die Haut ist straff gespannt. An den Endphalangen der Hände kommt es zur Resorption des Knochens. Die Finger sind stark verkleinert. Ähnliche Änderungen finden sich auch an den Füßen. Obduktionsfälle sowie pathologische Röntgenbefunde an der Sella liegen zur Zeit noch nicht vor. BARSONY stützt seine Auffassung durch eine eigene Beobachtung, in der eine Gravidität den ganzen Zustand zur Besserung brachte und durch eine Beobachtung von KASSIRER und HIRSCHFELD, die durch Hypophysen- und Ovarienpräparate einen Erfolg erzielten. Ich selbst hatte einmal Gelegenheit, einen ähnlichen Fall zu beobachten, bei dem die charakteristischen Zeichen, wie sie BARSONY u. a. schildern, verbunden waren mit einer großen allgemeinen Hinfälligkeit, die stark an die Hinfälligkeit bei hypophysärer Kachexie erinnerte. Eine Behandlung mit Präphyson hatte keinen Erfolg.

Auch für dieses Krankheitsbild wird man bei dem völligen Fehlen von Obduktionsbefunden noch nicht sagen können, wie weit die Meinung BARSONYS, daß hier ein Gegenstück zur Akromegalie vorliegt, zutreffend ist. Manches spricht für die Richtigkeit dieser Auffassung, und es ergeben sich auch Parallelen zu dem von BRUGSCH aufgestellten Krankheitsbild.

### 5. Hypophysärer Riesenwuchs, Gigantismus.

Der Riesenwuchs wurde zuerst systematisch von LANGER (1872) untersucht, der schon normale und pathologische Riesen unterschied und bei letzteren häufig eine vergrößerte Sella fand. STERNBERG hat die Erkrankung systematisch erforscht und festgestellt, daß etwa 40% aller Riesen akromegale Züge aufweisen und etwa 20% aller Akromegalen Riesen sind. MARIE selbst hatte die hypophysäre Genese des Riesenwuchses und seine Beziehungen zur Akromegalie nicht anerkannt. BRISSEAUD und MEIGE waren die ersten, die den Riesenwuchs mit der Erkrankung der Hypophyse in Zusammenhang gebracht haben und die heute allgemein anerkannte These aufstellten, daß dieselbe Erkrankung der Hypophyse, die die Ursache der Akromegalie ist, dann zum Riesenwuchs führt, wenn sie sich vor Abschluß des Wachstums entwickelt. Nach den Untersuchungen von RAUTMANN und BORCHARDT bezeichnen wir als Riesenwuchs eine Größe über 1,90 m.

Der hypophysäre Riesenwuchs entwickelt sich meist dicht vor Abschluß der Wachstumsperiode. Doch ist auch kindlicher Riesenwuchs beobachtet worden, z. B. von BEHRENS bei einem 13jährigen Knaben (2,18 m!). Auch diese Form der hypophysären Störung verläuft mitunter ausgesprochen in Schüben. So teilten MANDEL und WINDHOLZ eine Beobachtung mit, in der im 18. Lebensjahr noch eine Größe von 1,38 m, im 20. eine solche von 2,16 m vorlag. Die Beobachtung von BUDAY und JANCOS zeigt, daß der Wachstumsschub auch noch sehr viel später einsetzen kann. Sie fanden im 20. Lebensjahr eine Größe von 1,63 m, im 35. eine solche von 2,00 m. Die so häufige Akromegalisierung entwickelt sich meist langsam und mitunter erst nach Abschluß des eigentlichen Riesenwuchses. Die Körperproportionen der hypophysären Riesen sind nicht normal. Die Oberlängen überwiegen in den reinen Formen die Unterlängen (s. Abb. 3a, S. 279). Die Knochen sind nach der Feststellung von RÖSSLE wohl sehr lang, aber nicht entsprechend dick. Dasselbe trifft für die Muskulatur zu.

Sexualstörungen sind, ähnlich wie bei der Akromegalie, sehr häufig. Auch der Umschlag einer Phase gesteigerter Sexualität in eine solche verminderter, ist wiederholt beschrieben worden (BUDAY, JANCOS, CUSHING). Die Unterentwicklung der Keimdrüsen bewirkt in den Körperproportionen einen eunuchoiden Einschlag.

Im allgemeinen findet man, daß die Riesen nicht alt werden. Auf kurze Perioden gesteigerter Körperkraft folgt häufig eine solche des Verfalls. Gelegentlich haben sich als Ursache bei Sektionen Cystenbildung und Zerstörung der früher offenbar partiell hyperaktiven Hypophyse gefunden (CUSHING).

Pathologisch-anatomisch bestand in der Mehrzahl der hypophysären Riesen ein eosinophiles Adenom. Derartige Befunde sind insbesondere von LAUNOIS und ROY erhoben worden. Sie fanden in 7 Fällen von Riesenwuchs 5mal Hypophysenadenome und in weiteren 4 Fällen eine relativ große Hypophyse.

Die Abgrenzung des hypophysären Riesenwuchses von anderen Formen ist rein klinisch schwierig. Wie schon v. LANGER betonte, gibt es zweifellos normalen, d. h. wohl proportionierten Riesenwuchs, der auf einer primär verstärkten Wachstumsanlage beruht, ohne daß wir eine Erkrankung der Hypophyse als Ursache ansprechen können, ebenso wie die Rolle der Hypophyse für die Entstehung der hochwüchsigen und großen Menschen keineswegs sicher ist. Doch sind diese Formen des Riesenwuchses auch nach den Feststellungen von BORCHARDT sicherlich sehr selten. J. BAUER bezeichnet sie als Riesenwuchs erster Ordnung und unterscheidet den Riesenwuchs zweiter Ordnung, der hypophysär bedingt ist. Die überwiegende Mehrzahl der Riesen dürfte wohl in diese 2. Gruppe gehören. Falls Änderungen an der Sella, Störungen der Keimdrüsentätigkeit und Akromegaloidismus fehlen, ist die klinische Abgrenzung dieser beiden Formen sicher schwierig.

## 6. Hypophysärer Zwergwuchs (*Nanosomia pituitaria*) und hypophysärer Infantilismus.

Unter den zahlreichen Formen des Zwergwuchses, wie sie von RÖSSLE herausgearbeitet wurden, interessieren uns hier diejenigen, die hypophysärer Genese sind und die erstmalig von ERDHEIM zusammenfassend dargestellt wurden. ERDHEIM unterschied je nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens 3 Formen als *Nanosomia pituitaria congenitalis*, *infantilis* und *tarda*, eine Unterscheidung, die mehr graduelle als prinzipielle Unterschiede umgreift und sich auch in der Folgezeit nicht ganz hat durchsetzen können. So ist ein kongenitaler Zwergwuchs kaum je beobachtet worden. Vielfach wird auch noch eine Trennung durchgeführt zwischen hypophysärem Zwergwuchs und hypophysärem Infantilismus. Doch sind die Übergänge zwischen beiden Erscheinungsformen fließend, sie beruhen beide auf einem mehr oder weniger vollständigen Unterfunktionszustand der Hypophyse, so daß es durchaus gerechtfertigt erscheint, sie beide gemeinsam zu behandeln.

**Symptomatologie.** Bei dem hypophysären Zwergwuchs ist der normale Wachstumsvorgang des Knochens gehemmt. Der Knorpel hört auf zu wachsen, die Verknöcherung des Knorpels unterbleibt, die Epiphysenfugen und Schädelnähte bleiben offen. Offene Epiphysenfugen finden wir noch im späteren Lebensalter (z. B. bei dem von PALTAUF beschriebenen 49jährigen Mann). Diese können sich jedoch, wenn auch stark verzögert, schließen, wie der 91jährige Mann zeigte, den PRIESEL beschrieben hat. Die Proportionen bleiben auf kindlicher Stufe stehen, die Oberlängen überragen die Unterlängen (FALTA). Der Grad der Störung richtet sich nach dem Alter, in dem die Erkrankung beginnt (s. Abb. 3b, S. 279).

Die Erkrankung ist beim männlichen Geschlecht häufiger als beim weiblichen. ALTMANN beschrieb die erste Beobachtung bei einem Mädchen. Erbfaktoren wie familiäre Belastung spielen eine untergeordnete Rolle, sind aber auch gelegentlich beobachtet worden. So fanden PAAL und SCHOLZ eine Familie, in der in 2 Linien der gleichen Generation je 2 Fälle von hypophysärem Zwergwuchs vorkamen. Die Eltern der erkrankten Kinder waren normal, ein Großelternpaar Geschwister.

Eine Hemmung in der Entwicklung der Sexualdrüsen ist immer vorhanden und muß zur Diagnose einer hypophysären Wachstumsstörung gefordert werden. Infolge einer mangelnden Produktion des gonadotropen Hormons bleiben die Keimdrüsen auf infantiler Stufe stehen und eine Entwicklung der Sexualorgane wird vermißt. Der Descensus des Hodens bleibt häufig aus. Die mangelnde Tätigkeit der Keimdrüsen hat mit fortschreitendem Alter die Ausbildung einer

Reihe von eunuchoiden Zügen zur Folge, wie entsprechende Änderungen der Körperproportionen, fehlende Sekundärbehaarung und fehlenden Stimmwechsel.

Der meist herabgesetzte Grundumsatz deutet auf eine Unterfunktion der Schilddrüse hin, die gelegentlich so starke Grade annehmen kann, daß eine hypophysär-myxödematöse Mischform entsteht. POULTON und WARNER beschrieben einen Fall, der mit einer erheblichen Struma einherging, die zweimal im Alter von 3 und 14 Jahren wegen Verlegung der Luftröhre operiert werden mußte. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist meist vermindert.

Kombination des Zwergwuchses mit Dystrophia adiposo-genitalis ist häufig, die mit Magersucht bis zu dem Bilde der Kachexie selten beobachtet worden (z. B. ARTWINSKI und BORNSTEIN).

Diabetes insipidus (SPRINZEL, NONNE und INOUE) oder Polyurie (LESUÉ und Mitarbeiter) sind häufig vorhanden. Nykturie und Enuresis nocturna wurden von BARKER beschrieben.

Neben den Störungen der Körperproportion und der Wachstumshemmung weisen die Kranken ein bei weitem älteres Aussehen auf als ihrem wirklichen Alter entspricht. Die Haut, insbesondere die des Gesichtes, zeigt eine eigenartige runzelige Beschaffenheit, die als Geroderma bezeichnet wird. Es gibt aber auch Fälle, die ein jugendlich-zartes Aussehen sehr lange bewahren. Nach v. KUP ist das Verhalten der Epiphyse dafür verantwortlich. Bei einer Vergrößerung der Epiphyse kommt es zu vorzeitigem Altern.

Liegt der Erkrankung ein Tumor zugrunde, so sind Störungen des Sehvermögens, Gesichtsfeldeinschränkungen und Opticusatrophie nicht selten.

Als weiteres Charakteristikum, gerade im Gegensatz zu dem myxödematösen Zwergwuchs, wird völlig normale Psyche wie normale geistige Entwicklung von allen Beobachtern hervorgehoben. Auch die körperliche Leistungsfähigkeit leidet nicht.

**Pathologische Anatomie und Ätiologie.** Pathologisch-anatomisch liegen dem Krankheitsbild die verschiedensten Prozesse zugrunde. Bei den Fällen, die klinisch mehr in die Gruppe des Infantilismus gehören, fand sich bei normalem Hypophysengewicht nur ein Mangel an chromophilen, insbesondere eosinophilen Zellen (BERBLINGER). SIMMONDS beobachtete einen Schwund der Adenohypophyse. Am häufigsten sind Hypophysentumoren, die vom Hypophysengang ausgehen, oder auch Tumoren der Nachbarschaft der Hypophyse, die erst durch Druck die Hypophyse schädigen (ERDHEIM, ALTMANN u. a.). Auf die Beteiligung des Zwischenhirns in der Entstehung der Krankheit weist eine Beobachtung von BERBLINGER hin. Er fand einen Zwischenhirntumor bei histologisch normalem Hypophysenvorderlappen und hält die Entstehung der Krankheit durch Zerstörung übergeordneter Zwischenhirnzentren oder durch eine Leitungsunterbrechung zwischen Hypophyse und mesencephalen Zentren, für möglich. Als Ursache ist auch bei Zwergwuchs gelegentlich die kongenitale Lues beobachtet worden (KATZENSTEIN und ANDRÉ-THOMAS).

**Verlauf und Prognose.** Grad und Ausbildung der Wachstumsstörung sind von dem Zeitpunkt des Auftretens weitgehend abhängig. Spontane Remissionen wie Verschlechterungen mit Umschlag in ein kachektisches Stadium kommen vor. Da die Epiphysen offen bleiben, sind Wachstumsschübe noch im 3. Dezinium möglich. Der hypophysäre *Infantilismus* ist durch eine Neigung zur spontanen Rückbildung und durch gute therapeutische Erfolge ausgezeichnet.

Die *Prognose* der Erkrankung richtet sich nach dem zugrunde liegenden anatomischen Befund. Sie wird bei Tumoren sehr viel ernster zu stellen sein als bei dem Infantilismus, dem nur eine mangelnde Funktion der eosinophilen Zellen zugrunde liegt. Bei früh einsetzender Therapie ist ein weitgehender Ausgleich der Wachstumshemmung heute mit Sicherheit zu erzielen.



Die **Diagnose** ist in den ausgesprochenen Fällen nicht schwierig, wenn die Kombination einer Wachstumsstörung mit normaler Psyche, kindlichen Körperproportionen und genitaler Unterentwicklung vorliegt. Die Röntgenaufnahme der Sella, die Tumoren als Ursache aufdecken kann, ist wichtig. Davor, eine kleine Sella als Zeichen einer Atrophie der Hypophyse aufzufassen, muß nachdrücklich gewarnt werden (s. S. 316). Gegenüber dem primordialen Zwergwuchs unterscheidet sich der hypophysäre dadurch, daß ersterer bereits bei der Geburt vorhanden ist und daß das Individuum abgesehen von seiner Körpergröße eine normale Entwicklung durchmacht, mit normaler Genitalentwicklung und Verknöcherung der Epiphysenfugen zur rechten Zeit. Gegenüber dem myxödematösen Zwergwuchs ist die Abgrenzung durch das charakteristische Aussehen wie die geistige Störung leicht. Schwierig wird die Unterscheidung nur bei den oben erwähnten hypophysär-myxödematösen Mischformen.

**Therapie.** In Fällen mit Hypophysentumoren hat die Röntgenbestrahlung häufig Besserung auch der Wachstumsstörungen ergeben (ROUSSY und BOLLACK).

Die Hormontherapie muß mit ausreichenden Mengen eines injizierbaren Hypophysenvorderlappenpräparates über lange Zeit durchgeführt werden. Ein Spezialpräparat steht in dem Phyone zur Verfügung. Die genitale Entwicklungshemmung wie der fehlende Descensus des Hodens können erfolgreich mit Schwangerenharnpräparaten behandelt werden (s. Allgemeiner Teil).

## 7. Morbus Cushing.

Im Jahre 1932 beschrieb CUSHING auf Grund eigener Beobachtungen wie von Fällen aus der Literatur ein eigenartiges Krankheitsbild, das er auf ein basophiles Hypophysenadenom zurückführte. Er bezeichnete es als basophilen Pituitarismus. Die Hauptsymptome sind eine Fettsucht mit Anordnung am Stamm und im Gesicht, eine Hypertonie, blau-rot gefärbte Striae distensae, ein mäßiger Hirsutismus und eine Osteoporose. Außerdem fanden sich diabetische Störungen des Stoffwechsels, und ein mäßiger Hypogonitismus. Auch vor der Mitteilung von CUSHING ist dieses Krankheitsbild verschiedentlich beobachtet worden, ohne daß eine klare Einordnung möglich war. ASKANAZY beschrieb es als osteoporotische Fettsucht und andere reihten es unter der Dystrophia adiposo-genitalis ein. Nach Bekanntwerden der Mitteilung von CUSHING schwoll die kasuistische Literatur außerordentlich rasch an, und wenn auch in der Genese des Krankheitsbildes heute noch mancherlei unklar bleibt, so stimmen doch alle Beobachter in der Feststellung überein, daß hier ein klinisch abzugrenzender Symptomenkomplex vorliegt, der heute nach seinem Entdecker allgemein als Morbus Cushing bezeichnet wird. Auf Grund des eigenartigen Aussehens der Kranken schlug JAMIN die Bezeichnung „hypophysäre Plethora“ vor.

**Vorkommen.** Die 33 durch Obduktion verifizierten Fälle betrafen 25 Frauen und 8 Männer (RAAB und KESSEL). Auch JONAS, der sich auf insgesamt 75 Fälle aus der Weltliteratur stützt, kommt zu ähnlichen Zahlen. Die Erkrankung ist demnach bei Frauen sehr viel häufiger als bei Männern. Die Krankheit kann sich in jedem Lebensalter entwickeln (6. Lebensjahr — OPPENHEIMER und FISCHBERG, 61. Lebensjahr — C. SCHMIDT), zeigt aber zwischen dem 20. und 30. eine Häufung. Über Erbfaktoren ist nichts bekannt. Nur die Tatsache, daß die Kranken aus fettsüchtigen Familien stammen, wird wiederholt hervorgehoben.

**Symptomatologie.** Die Symptomatologie des Krankheitsbildes ist außerordentlich wechselnd, und bei Durchsicht der einschlägigen Literatur scheint es kaum möglich, sie wirklich erschöpfend darzustellen. Es gibt nicht ein Symptom, — und hierzu gehören auch die oben bereits erwähnten Kardinalsymptome, — das nicht gelegentlich vermißt worden wäre.

In den ausgesprochenen Fällen finden wir eine sehr charakteristische Fettverteilung, die ausschließlich den Stamm, das Gesicht und den Hals betrifft und die Extremitäten frei läßt (s. Abb. 5a, S. 287). Die Fettansammlung findet sich überwiegend am Bauch, im Gegensatz zu der Dystrophia adiposo-genitalis bleiben die Hüften frei. Der Bauch wölbt sich stark vor. Diese Beschaffenheit

des Leibes ist nicht nur Folge der Fettansammlung, sondern auch durch einen Meteorismus bedingt. JAMIN fand ein Megacolon. Die Verunstaltung des Gesichtes, die durch eine Rötung und leicht cyanotische Färbung noch unterstrichen wird, gibt den Kranken ein charakteristisches Aussehen. Die Fettsucht kann sich nur auf das Gesicht beschränken (CUSHING, REICHMANN, HERMSTEIN). Eine Fettansammlung vom klimakterischen Typ sah RAAB, der auch auf die interessante Parallele zwischen der Fettsucht beim Morbus Cushing und der Fettverteilung bei alten Männern aufmerksam macht. Allgemeine Fettsucht sah ich bei einer Frau (35 Jahre, Größe 1,56 m, Gewicht 162,5 kg), bei der die Menses 9 Monate sistiert hatten und die wegen der enormen Fettansammlung am Bauch als hochgravide der Frauenklinik überwiesen wurde. Sie starb später an einer Herzinsuffizienz, in der Hypophyse fanden sich multiple basophile Adenome. Die Fettsucht entwickelt sich meistens rasch. RAAB sah z. B. in einem Falle eine Gewichtszunahme von 10 Kilo in 14 Tagen.

Den Kohlehydratstoffwechsel fand KESSEL in 33 sichergestellten Fällen nur 9mal normal. Am häufigsten wird eine Glykosurie beobachtet, die mit leicht erhöhten bzw. hoch normalen Blutzuckerwerten einhergeht. Echter Diabetes bestand nach JONAS nur in 15% aller Fälle. Dieser Diabetes kann sich, wie in der Beobachtung von C. SCHMIDT, völlig normal verhalten. CUSHING berichtet in Fall 11 seiner Beobachtungen über eine verminderte Ansprechbarkeit auf Insulin. Bei Besserung des Grundeleidens trat auch eine auffallende Besserung des Diabetes ein. Nach Zuckerbelastung findet sich ein abnorm starker Blutzuckeranstieg. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin und Adrenalin kann erhöht sein (HILDEBRAND, SCHMIDT). Es fehlt die hypoglykämische Nachphase. Auch die Wirkung des Präphyson wurde in Anlehnung an die Versuche von LUCKE geprüft. HILDEBRAND sah nach 3 ccm keine Beeinflussung. SCHMIDT fand einen Blutzuckeranstieg. Auf die Berührungspunkte des Morbus Cushing mit dem Altersdiabetes in seiner Kombination mit Fettsucht und Hochdruck, wie dem «Diabète des femmes à barbe» ist von den verschiedensten Seiten hingewiesen worden (E. J. KRAUS, RAAB, KYLIN, MAINZER).

Störungen des Wasserhaushaltes sind selten. Polydipsie und Polyurie sind nach KESSEL 6mal erwähnt. Auch Nykturie ist beobachtet worden (A. JORES). SCHILLING berichtet über wechselnd auftretende Ödeme an Fußrücken und Unterschenkel.

CUSHING fand in seinem Fall 11 eine negative Stickstoffbilanz. Andere Untersucher, wie HILDEBRAND und C. SCHMIDT, konnten in der Stickstoffausscheidung, in dem Rest N-Gehalt des Blutes und in dem Bluteiweißbild keine Abweichungen von der Norm feststellen. Die spezifisch-dynamische Wirkung war in der Mehrzahl der darauf untersuchten Fälle (CUSHING Fall 1, JAMIN, MARBURG) normal. HILDEBRAND fand mit 66,8% eine Erhöhung und SCHILLING eine Erniedrigung.

Die sehr häufig vorhandene Osteoporose (72,7% nach JONAS) betrifft überwiegend die Wirbelsäule und die Rippen (v. BUCHEM). Sie kann zu Spontanfrakturen führen (CUSHING, RUTISHAUSER, v. BUCHEM, HÖRING u. a.) und durch eine Kyphose der Brust und Lordose der Lendenwirbelsäule ein Kleinerwerden zur Folge haben (JAMIN). Sie führt mitunter zu erheblichen Schmerzen und zur Bettlägerigkeit (LENDVAI). Röntgenologisch finden sich die Zeichen einer starken Kalkarmut. Die Wirbelkörper sind verschmälert. Die Deck- und Grundplatten der Wirbel zeichnen sich deutlich ab und sind meist etwas eingedellt. Am Schädel fand sich in der Beobachtung von HILDEBRAND in der Diploe des Os parietale eine „Pfeffer- und Salzstruktur“, die für die Erkrankung charakteristisch sein soll. Von verschiedenen Autoren wurden der Kalk- und Phosphorspiegel des Blutes untersucht und Bilanzen vorgenommen, doch meist

mit normalem Ergebnis. Nur selten wird über erhöhte Werte wie negative Bilanzen berichtet (AUB). In einem Stadium fortschreitender Entkalkung fand jedoch HILDEBRAND leicht erhöhte Serumcalciumwerte und extrem erhöhte Phosphorwerte. Die Bilanzen für Ca waren negativ. Es erfolgte eine überwiegende Ausscheidung des Kalkes durch den Darm und nicht wie sonst durch den Harn. Nach Ablauf von 3 Monaten fand HILDEBRAND wieder völlig normale Verhältnisse. Die Osteoporose entwickelt sich demnach in ausgesprochenen Schüben. Nach BERBLINGER besteht die Ursache der Osteoporose in einer Abnahme der Osteoblastentätigkeit bei normaler Resorption.

Auf eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde können in dem Krankheitsbild die Hypertrichose, die Striae, der Hochdruck, der Hypogenitalismus und zum Teil auch die Fettsucht zurückgeführt werden. Zwischen dem Morbus Cushing und dem Interrenalismus bestehen die größten Ähnlichkeiten. Auch die Hypercholesterinämie, die sich in allen daraufhin untersuchten Fällen mit Werten um 200 mg-% ges. Cholesterin fand, wird mit der Rindenhyperfunktion in Zusammenhang gebracht. Wahrscheinlich wird das corticotrope Hormon vermehrt gebildet. A. JORES konnte es in 7 Fällen 7mal nachweisen. In 2 dieser Fälle ist inzwischen ein basophiles Adenom autopsisch festgestellt worden. Bei Obduktionen sind Verbreiterungen der Nebennierenrinde und Adenome recht häufig (z. B. 9mal bei 13 Fällen mit sicherem basophilem Adenom nach BERBLINGER). Die Nebennieren können aber auch völlig normal sein, FREYTAG fand sogar eine Rindenatrophie.

Bei Frauen entwickelt sich mitunter nach einer Phase der Metrorrhagie eine Amenorrhöe und bei Männern eine mangelnde Potenz und Libido. Der Menstruationszyklus kann aber auch wie in einer eigenen Beobachtung völlig normal bleiben. Die Größenverhältnisse der äußeren Genitalien wie die Sekundärbehaarung finden sich nicht gestört. REICHMANN berichtet in Fall 2 seiner Beobachtung über gesteigerte Sexualität. Es scheint also fraglich, ob ein wirklich völliger Funktionsausfall der Keimdrüse vorliegt und auch BERBLINGER betont, daß es nicht angebracht ist, von einem Hypogenitalismus zu sprechen. Pathologisch-anatomisch fanden sich überwiegend kleine Ovarien mit Armut an Follikeln und häufiger Cystenbildung (CUSHING, REICHMANN, RUTISHAUSER u. a.). Nur BERGSTRAND fand vermehrte Follikel und Blutpunkte und setzt diesen Befund in Parallele zu der Schwangerschaftsreaktion beim Tier. Bei Männern fanden MARBURG und RAAB atrophische Hoden mit Abnahme der Zwischenzellen. Spermatozoen waren meist nur sehr spärlich vorhanden (KALBFLEISCH und KONSCHEGG).

Der Grundumsatz ist fast immer normal. Soweit über Störungen berichtet wird, sind es ausschließlich Erniedrigungen. Schwere Grade eines Funktionsausfalles der Schilddrüse sind jedoch nie gesehen worden. In dem gesamten klinischen Bild dürfte eine Funktionsstörung der Schilddrüse nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Es ist naheliegend, die Störungen des Kalkstoffwechsels mit einem Hyperparathyreoidismus zu erklären. Doch ist gegen die Annahme, die von MOEHLIG, LAURENCE und ZIMMERMANN u. a. gemacht wurde, einzuwenden, daß dieses Krankheitsbild mit der Osteoporose des Morbus Cushing keine Ähnlichkeit hat. Nur MOLINEUS sowie LAURENCE und ZIMMERMANN fanden Adenome der Epithelkörperchen, andere Untersucher (CUSHING, RUTISHAUSER, FREYBERG) normale Größenverhältnisse, Fettinfiltrationen bzw. Fibrosen. KALBFLEISCH sah in dem oben erwähnten Falle von HILDEBRAND, der eine markante Kalk- und Phosphorstoffwechselstörung aufwies, normale Epithelkörperchen mit Vermehrung des Fettgewebes. Wenn auch MOEHLIG zugestimmt werden muß, daß der histologische Befund nicht unbedingt etwas über die Funktion aussagt, so darf doch



andererseits der fast ausschließlich negative Befund an den Epithelkörperchen auch in Fällen schwerster Störungen des Kalkstoffwechsels nicht ganz übersehen werden.

Das Pankreas war in allen Untersuchungen normal. Nur FREYBERG und Mitarbeiter berichten über vergrößerte und zahlenmäßig vermehrte Inseln. In demselben Fall bestand auch eine Thymushyperplasie, die sonst nur HÖRING einmal röntgenologisch nachgewiesen hat. Die Thymusdrüse wog bei dem 19jährigen Mann 85 g.

Von den Störungen in der Tätigkeit der inneren Organe beanspruchen diejenigen des Kreislaufes das allergrößte Interesse. Eine Hypertonie mit Blutdruckwerten über 200 mm Hg ist ein sehr konstanter Befund. Nach RAAB haben 24 von 26, nach JONAS 85,5% aller Fälle einen erhöhten Blutdruck. Der Hochdruck ist nicht fixiert, sondern Schwankungen unterworfen. Die Ansprechbarkeit auf Adrenalin haben HILDEBRAND und SCHILLING herabgesetzt gefunden. KYLIN betont die Ähnlichkeit, die zwischen dem postklinakterischen Hochdruck und dem des Morbus Cushing besteht. Der Hochdruck führt sehr häufig zu einer Herzerweiterung und zu einer kardialen Insuffizienz. Eine Arteriosklerose und apoplektische Insulte auch im jugendlichen Alter sind nicht selten (RUSSEL, EVANS, CROOKE). Schwerste Verkalkung der peripheren Arterien fanden LAURENCE und ZIMMERMANN. Es kann sich auch eine Nephrosklerose entwickeln, die gelegentlich in der Urämie zum Tode geführt hat (CUSHING, RUSSEL, EVANS und CROOKE). Die Hautgefäße zeigen eine vermehrte Brüchigkeit, so daß es leicht zu Blutungen kommt. Diese Blutungen sind auch in Form von hartnäckigem Nasenbluten (PARKES-WEBER), Hämaturie (BAUER und WASSING), Retinablutungen (MARBURG) oder Genitalblutungen (HOFMANN) beobachtet worden.

Von großer Wichtigkeit sind noch die Änderungen der Hautbeschaffenheit und der Behaarung, die dem Kranken ein Aussehen verleihen, das die Diagnose ohne Schwierigkeiten gestattet. Die Haut ist trocken und neigt zum Schuppen. Sie ist gut durchblutet, insbesondere im Gesicht finden sich zahlreiche erweiterte Hauteapillaren, die dem Kranken das vollblütige Aussehen verleihen. Flächenhafte Marmorierungen, die ebenso wie alte Blutungen später zu unregelmäßigen Pigmentierungen führen, sind nicht selten. Eine gewisse Neigung zu Hyperpigmentation liegt vor. Diese erreicht aber nie den hohen Grad wie bei Morbus Addison. Auch das Kolorit spielt mehr ins Rötliche. Manche der Kranken sind in ihrer Hautfärbung mit Indianern verglichen worden. Besonders charakteristisch sind die Striae, die sich nicht nur am Abdomen, sondern auch an Schultern und Hals finden, also an Stellen, an denen die Fettansammlung als solche nicht übermäßig stark ist. HORNECK hat jetzt darüber berichtet, daß es ihm gelungen ist, durch Nebennierenrindenextrakte Striae experimentell zu erzeugen. Da bei dem Interrenalismus derartige Striae sehr selten sind, muß man auch eine Beteiligung der Hypophyse in ihrer Genese annehmen (SCHILLING, HORNECK). Die Striae zeigen eine besondere Beschaffenheit. Sie werden von den Amerikanern treffend als „purplish“ Striae bezeichnet. Sie sind sehr breit und bläulich-rot verfärbt.

Die Behaarung nimmt bei den weiblichen Kranken meistens zu, hingegen nicht bei den männlichen. Bei Frauen bildet sich ein männlicher Behaarungstyp aus. Doch erreicht er nie derart hohe Grade wie bei dem Interrenalismus. MOEHLIG fand bei einem Mann im Gegensatz zu anderen Beobachtungen eine Feminisierung. Über Störungen an den Nägeln in Form von Uhrglasnägeln hat SPANIERMANN berichtet.

Im Blutbild finden wir sehr häufig leicht erhöhte Erythrocytenwerte. Eine echte Polyglobulie ist trotz des Aussehens der Patienten selten. Ebenso besteht,

wie HILDEBRAND in seinem Fall zeigt, keine echte Plethora. An dem weißen Blutbild und den Thrombocyten finden sich keine Besonderheiten. Die erhöhte Blutungsneigung ist Ausdruck einer Gefäßschädigung. Die Gerinnungszeit ist normal, die Blutungszeit hingegen deutlich verlängert (HILDEBRAND).

Über Funktionsstörungen des Intestinaltraktes wird kaum berichtet. Nur JAMIN fand ein Megacolon, das er mit als Ursache für die Entstehung der Vorwölbung des Bauches anspricht.

Da die der Erkrankung häufig zugrunde liegenden basophilen Tumoren der Hypophyse sehr klein sind, bietet die überwiegende Mehrzahl der Fälle röntgenologisch normale Verhältnisse an der Sella sowie ein völlig intaktes Sehvermögen. Nach JONAS fanden sich nur in 3,4% der Fälle eine bitemporale Hemianopsie. MOEHLIG sah eine Opticusatrophie in einem Fall, bei dem autoptisch ein chromophobes Adenom größeren Ausmaßes der Hypophyse gefunden wurde.

Psychische Störungen sind nicht selten. So berichtet RAAB über geistige Schwerfälligkeit und Intelligenzdefekte, SCHILLING über eine allgemeine depressive Stimmung, LAUNOIS und CLERET über zirkuläres Irresein. C. SCHMIDT fand eine Demenz mit Verwirrungszuständen, die sich aber wahrscheinlich auf dem Boden einer cerebralen Arteriosklerose entwickelt hatte.

Die Schmerzen von seiten des Skeletsystems können sehr hochgradig sein und zur völligen Bettlägerigkeit führen. Im übrigen finden sich sehr häufig Klagen über Kopfschmerzen, mitunter von Anfallscharakter, auch in denjenigen Fällen, in denen eine Vergrößerung der Hypophyse nicht nachweisbar ist. Die Verunstaltung des Aussehens wird von den meisten Kranken sehr störend empfunden, und auch die Fettansammlung am Bauch verursacht lästige Beschwerden. Da sich nicht selten eine Herzinsuffizienz entwickelt, so treten die subjektiven Störungen durch diese hinzu, so daß wir insgesamt sagen dürfen, daß die subjektiven Empfindungen des Krankseins sehr ausgesprochen sind. In den schweren Fällen besteht noch eine allgemeine Müdigkeit und Mattigkeit, die die Kranken äußerst hinfällig macht.

Untersuchungen über eine fehlerhafte Hormonproduktion liegen auffallend wenig vor. CUSHING, der die Ursache der Krankheit in einer vermehrten Produktion von gonadotropem Hormon sieht, findet in seinen Fällen nur einmal eine positive Prolan A-Reaktion mit Harn. HOFMANN und Mitarbeiter finden das gonadotrope Hormon in 2 Fällen im Liquor vermehrt. JAMIN, A. JORES, HILDEBRAND, SCHILLING u. a. hatten mit Harn ein negatives Ergebnis. Bemerkenswert ist noch die Beobachtung von CAHILL und Mitarbeiter, die bei einer 36jährigen Frau eine starke Ausscheidung von Follikelreifungshormon fanden. Es wurde durch Operation ein Nebennierenrinden-Ca entfernt, worauf die Harnreaktion negativ wurde um nach 1 Jahr, als sich Metastasen entwickelten, wieder positiv auszufallen. Auch GRAEF hat über eine ähnliche Beobachtung berichtet. Ich selbst habe den Nachweis geführt, daß die Injektion von Serum und Harn von Kranken mit Morbus Cushing bei der infantilen Maus dieselben Änderungen an der Nebenniere auslöst, die für das corticotrope Hormon charakteristisch sind. Ich hatte bis jetzt Gelegenheit, 7 derartige Fälle zu untersuchen und stellte bei allen 7 eine deutlich positive Reaktion fest.

**Pathologische Anatomie und Ätiologie.** CUSHING sieht die Ursache des eigenartigen Krankheitsbildes in einem basophilen Adenom.

Nach der neuesten Zusammenstellung von JONAS finden sich 35 Obduktionsfälle, in denen sich 21mal (60%) basophile Adenome nachweisen ließen. Nach der Mitteilung von JONAS kommen noch die Fälle von TESSERAUX und KALBFLEISCH hinzu, so daß wir heute 37 Obduktionsfälle mit 23 positiven Befunden übersehen. Als positiv werden in dieser Statistik nicht nur Adenome, sondern

auch eine Vermehrung der basophilen Zellen bzw. multiple kleine Adenome (s. z. B. RUTISHAUSER und PARDEE) gewertet. Die Basophilen entstammen dem Vorderlappen. Nur McCALLUM und Mitarbeiter haben auf Grund eines besonderen färberischen Verhaltens der Zellen in den von ihnen beobachteten Fällen auf eine Herkunft aus dem Zwischenlappen geschlossen. Dieser Meinung sind andere Autoren, insbesondere BERBLINGER, nicht beigetreten. Den positiven Befunden stehen nun eine Reihe negativer gegenüber. Einmal liegen Beobachtungen vor, in denen Hauptzellenadenome gefunden wurden (5,7%), so z. B. von BETTONI, FULLER, RUSSEL sowie MOEHLIG. Andere Autoren, wie HORNECK, KONSCHegg, SOKOLOW und GORMOW fanden eosinophile Adenome (2,8%), und TURNER, MOOSER und JONGH fanden die Hypophyse auch nach Untersuchung in Serienschnitten völlig intakt (8,7%). In einer Reihe von Beobachtungen war die Ursache des Symptomenkomplexes ein Nebennierenrindenadenom (CALDER, PORROT, CAHILL und Mitarbeiter sowie FORCONI u. a.). FORCONI stellte in der Hypophyse sogar einen Schwund der basophilen Zellen fest. Völlig unklar bleibt die Mitteilung von LEYTON, TURNBULL und BRATTON, die 2 Fälle mit einem Thymuscarcinom beschrieben, in denen sich der CUSHINGSche Symptomenkomplex in voller Form ausgebildet fand. Es ergibt sich also das Folgende: In 60% der Fälle liegt dem Morbus Cushing ein basophiles Hypophysenadenom zugrunde. In den übrigen Fällen sind Hauptzellenadenome, eosinophile Adenome, eine völlig intakte Hypophyse oder sogar ein Schwund der basophilen Zellen gefunden worden. Nebennierenrindentumoren und Thymuscarcinome können ebenfalls zu dem Bild des Morbus Cushing führen.

Basophile Adenome können vorkommen, ohne daß das Krankheitsbild eines Morbus Cushing besteht. SIMMONDS hat dies in einem Fall hypophysärer Kachexie, HOFF bei Epithelkörperchenadenomen mit Ostitis fibrosa beobachtet. Unter 260 Hypophysen fand SUSMANN 8 symptomlose basophile Adenome und 21 Hypophysen mit vermehrtem Gehalt an basophile Zellen. COSTELLO untersuchte insgesamt 1000 Hypophysen. Er fand 224 Drüsen mit 265 Adenomen. Diese Adenome verteilten sich wie folgt: Chromophobe 140 (52,8%), eosinophile 20 (7,5%), basophile 72 (27,2%) und gemischtzellige 33 (12,4%). Symptomlose, oder wie COSTELLO es nennt, subklinische basophile Adenome bestanden in 7,2% aller Fälle.

Bei dieser Sachlage ist es verständlich, daß berechtigte Zweifel an der Bedeutung der basophilen Adenome für die Krankheitsentstehung auftauchten. E. J. KRAUS hatte schon früher darauf hingewiesen, daß sich in 80% jeder Art von Fettsucht eine Vermehrung der basophilen Zellen findet und ZEYNEK hatte dies bestätigt. KRAUS sieht die basophile Zellvermehrung nicht als Ursache, sondern als Folge einer Störung des Fettstoffwechsels an. Das Primäre des Morbus Cushing ist nach ihm die Fettstoffwechselstörung, die Änderungen der Nebenniere und Hypophyse sind sekundär.

J. BAUER, der vor dem Bekanntwerden des Morbus Cushing einen Fall als Interrenalismus mit pathologisch-anatomisch normalen Nebennieren beschrieben hatte, in dem CUSHING später in der Hypophyse ein basophiles Adenom fand, weist besonders nachdrücklich auf die Ähnlichkeit zwischen beiden Krankheitsbildern hin und vertritt den Standpunkt, daß es sich beim Morbus Cushing nur um einen „sekundären Interrenalismus“ handle. Für die Entwicklung des Symptomenkomplexes ist es gleichgültig, ob die Hyperfunktion der Nebennierenrinde primär entsteht oder sekundär durch die Hypophyse ausgelöst wird.

Die Entstehung eines vollausgeprägten Krankheitsbildes ohne jede Änderung in der Hypophyse bei eosinophilen Adenomen oder sogar bei einem Schwund



der basophilen Zellen ist mit der Vorstellung, daß eine übermäßige Hormonproduktion in den basophilen Zellen die Ursache darstellen soll, schwer vereinbar.

Die für das ganze Problem sehr wichtigen Befunde von CROOKE sind in der Lage, manchen Widerspruch zu klären. CROOK fand in 12 Fällen mit CUSHING-Syndrom eigenartige hyaline Veränderungen und einen Verlust der Granula in den gesamten basophilen Zellen des Vorderlappens (s. Abb. 18). Er spricht diese Änderungen als Ausdruck der gestörten Funktion dieser Zellen an. Unter

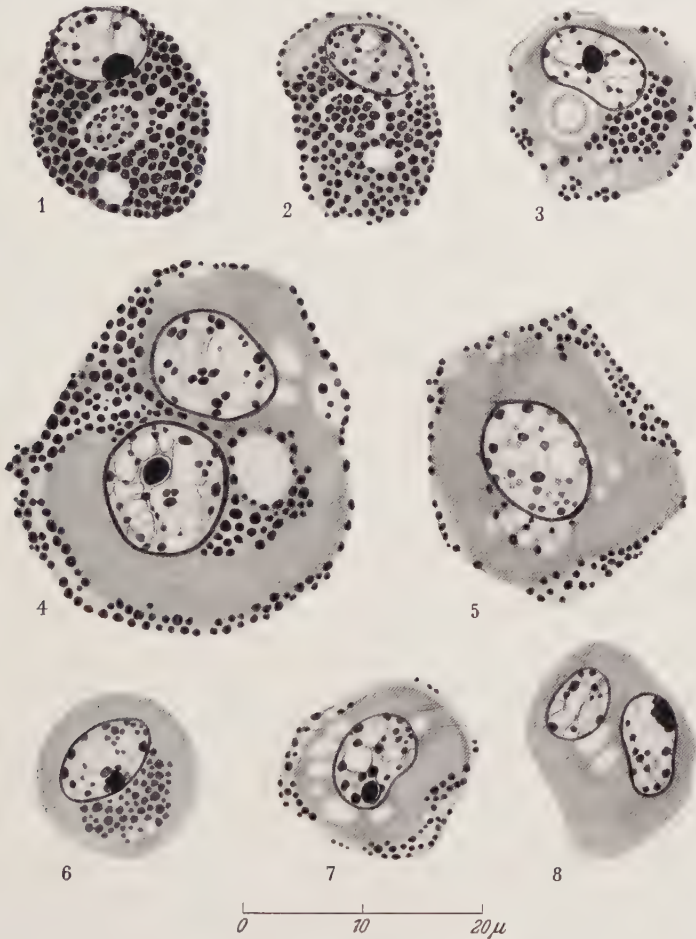


Abb. 18. Hyaline Veränderungen der Basophilen der Hypophyse: 1 normale reife basophile Zelle, 2–8 hyaline Veränderungen. (Nach CROOKE.)

diesen 12 Fällen befanden sich auch die Beobachtungen von LEYTON mit Thymuscarcinom sowie 3 weitere Fälle (KEPLER, LESCHER, HARE und Mitarbeiter), in denen ein Rindenadenom bei intakter Hypophyse vorlag. FULLER und RUSSEL konnten diese Befunde für 1, RASMUSSEN für 3 weitere Fälle bestätigen. Die Untersuchung von Hypophysen anderer Herkunft, die von CROOKE und RASMUSSEN an einem großen Material durchgeführt wurde, ließ diese Veränderungen der basophilen Zellen in keinem dieser Fälle erkennen. Nach den bisher vorliegenden Berichten handelt es sich demnach um einen für den Morbus Cushing spezifischen Befund, durch den die Bedeutung der basophilen Zellen für die Genese der Erkrankung wieder sehr in den Vordergrund tritt.

Bei der Vielzahl der Hypophysenhormone ist es nicht möglich, den Morbus Cushing mit der Über- oder Unterproduktion nur eines einzigen Hormons in Zusammenhang zu bringen. Es müssen notwendig, wie wir dies bei allen anderen hypophysären Krankheitsbildern sehen, Produktionsstörungen auch anderer Hormone vorhanden sein. Es ist mir kein Zweifel, daß hier gewisse, wahrscheinlich auch gesetzmäßige, Koppelungen vorliegen. Des weiteren muß bedacht werden, daß das hormonale Gefüge durch die im Verlauf der Erkrankung auftretenden Sekretionsanomalien der übrigen endokrinen Drüsen rückläufig wieder Änderungen erfährt. Wenn z. B. eine vermehrte Bildung des corticotropen Hormons zu einer vermehrten Bildung des Cortins in der Nebenniere geführt hat, so übt dieses wieder seine Rückwirkung auf die Hormonproduktion in der Hypophyse selbst aus. Dieselbe Funktionsstörung der Hypophyse muß aber auch ausgelöst werden, wenn eine primär vermehrte Cortinbildung durch ein Rindenadenom einsetzt. Damit wäre die mitunter völlige Gleichheit des Bildes zwischen Morbus Cushing und Rindenadenom durchaus verständlich. CUSHING betont, daß heute von weiteren anatomischen Unterlagen mehr Klarheit zu erwarten ist als von der täglich anwachsenden, rein kasuistischen Literatur. Dies ist zweifellos richtig, doch möchte ich demgegenüber auch die große Bedeutung der Untersuchungen betonen, die sich mit dem Nachweis der fehlerhaft produzierenden Hormone beschäftigen, Untersuchungen, die heute im großen Ausmaß noch völlig fehlen.

Das CUSHINGSche Krankheitsbild deutet in erster Linie auf eine Störung in der Produktion der gonadotropen, corticotropen und Fettstoffwechselhormone (Lipoitrin) hin. CUSHING denkt in erster Linie an eine vermehrte Bildung der gonadotropen Hormone. Er führte gemeinsam mit THOMPSON Versuche an einen Hund aus, der während 93 Tagen große Mengen gonadotropes Hormon injiziert bekam. Es entwickelten sich Fettsucht, Herabsetzung des Grundumsatzes, verzögertes Wachstum, verminderte Kohlehydrattoleranz und verzögerte sexuelle Reife. In dem Harn des Tieres ließ sich das gonadotrope Hormon nicht nachweisen. Es ist also im Experiment gelungen, einige Symptome des Morbus Cushing, aber nicht das gesamte Krankheitsbild nachzuahmen. Für eine vermehrte Bildung des corticotropen Hormons sprechen das klinische Bild wie die eigenen experimentellen Ergebnisse. Die Störungen des Fettstoffwechsels können mit einer fehlerhaften Produktion des Lipoitrins von RAAB und des Fettstoffwechselhormons nach ANSELMINO und HOFFMANN in Zusammenhang gebracht werden. Eine Beteiligung der Zentren spielt in der Genese dieser Störung sicher eine Rolle, eine Auffassung, die auch RAAB und CUSHING vertreten. Die Osteoporose kann nicht mit einer Hyperfunktion der Nebenschilddrüse in Zusammenhang stehen (s. S. 306). Welche Hormone hier maßgebend sind, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden.

In einer Beobachtung fand ich, daß das Melanophorenhormon, dessen Produktionsort nach den Befunden von ROTH sowie A. JORES und GLOGENER auch in die basophilen Zellen verlegt werden muß, vermehrt im Blut vorhanden war. Da zur Zeit noch wenig über die Funktion dieses Hormons bekannt ist, lassen sich weitere Schlüsse aus diesem Befund noch nicht ziehen.

Wir kommen also zusammenfassend zu folgender Auffassung des Krankheitsbildes: Die klinische Einheit steht fest. Trotz einiger Bedenken lassen sich die gesamten Zeichen durch die Annahme einer primären Funktionsstörung der Hypophyse erklären. Es liegt eine Hyperfunktion einer Hormongruppe vor, deren Produktionsort wir in die basophilen Zellen verlegen müssen. Diese „basophile Hormongruppe“ besteht auf Grund unserer heutigen Kenntnisse aus dem gonadotropen, corticotropen Melanophoren-Hormon und den Fettstoffwechselhormonen.

**Verlauf und Prognose.** Die Krankheitsentwicklung ist meist relativ rasch, doch kann der Zustand, wenn er einmal einen gewissen Höhepunkt erreicht hat, stationär bleiben. Im Gegensatz zu anderen endokrinen Störungen sind spontane Remissionen oder gar Heilungen nicht beobachtet worden. Die Osteoporose entwickelt sich in Schüben (HILDEBRAND). Das Leben der Kranken ist zweifellos gefährdet. Nach JONAS endeten insgesamt 35 Fälle, das sind 60% der bisher beschriebenen, tödlich. Die Krankheitsdauer erstreckte sich über Jahre, in

70% trat der Tod innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre ein. Die Todesursachen sind recht verschieden. Infekte spielen eine große Rolle. CUSHING wies schon in seiner ersten Publikation auf die große Anfälligkeit der Kranken gegenüber akuten Infektionen wie Erysipel, Phlegmone, Pneumonie hin, und spätere Beobachtungen haben dies immer wieder bestätigt. Es ist nicht nur die besondere Anfälligkeit, sondern auch die verminderte Resistenz, die auffällt und an tiefere Zusammenhänge denken läßt (HÖRING). Weitere Todesursachen sind Herzinsuffizienz, apoplektische Insulte und Nephrosklerose mit Urämie. Die Prognose wird also immer als zweifelhaft zu gelten haben. Sie ist abhängig von der Schwere des Zustandes, dem Grad der Herz- und Gefäßstörungen und auch von dem therapeutischen Erfolg der Röntgenbestrahlung, der nicht vorausgesagt werden kann, mitunter ausgezeichnet ist und mitunter völlig fehlt.

**Diagnose und Differentialdiagnose.** Die Diagnose des Morbus Cushing als Symptomenkomplex ist bei dem völlig unverkennbaren Aussehen des Kranken nicht schwer. Die Abgrenzung gegenüber dem Interrenalismus, den Tumoren der Ovarien oder auch dem Thymuscarcinom kann jedoch auf große Schwierigkeiten stoßen. Bis auf wenige Fälle fehlen infolge der Kleinheit der basophilen Adenome unmittelbare Zeichen von seiten der Hypophyse, trotzdem wird man in allen Fällen eine Röntgenaufnahme der Sella und evtl. auch eine Gesichtsfeldprüfung vornehmen müssen. Auch die Röntgenaufnahme der Nebennierengegend, evtl. nach Lufteinblasung nach der von CAHILL angegebenen Methode, kann mitunter die Situation klären. MEDVEI und WERMER haben sich besonders um die differentialdiagnostische Abgrenzung der drei in Frage kommenden Krankheiten bemüht und als für den Morbus Cushing besonders charakteristisch die Osteoporose, die Striae, eine fehlende Vergrößerung der äußeren Genitalien, insbesondere der Klitoris bei der Frau und den im Gegensatz zu dem Interrenalismus weniger ausgeprägten Hirsutismus als differentialdiagnostisch wichtig herausgestellt. Die nach der Mitteilung von MEDVEI und WERMER erschienene Literatur hat gezeigt, daß auch eine Osteoporose (CALDER und PORRO, von HARE, ROSS und CROOKE, von FORCONI, GRAHAM, LESCHER und ROBB-SMITH) und Striae (KEPLER und PRIESTLEY, CALDER und PORRO und HARE, ROSSE und CROOKE) bei Nebennierenrindenadenomen bzw. Carcinomen vorkommen können. Eine Vergrößerung der äußeren Genitalien ist in Fällen von Morbus Cushing bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Doch kann dieses Symptom auch bei Nebennierenrindentumoren fehlen (KESSEL). Da es sich auch bei der Hypertrichose um einen graduellen Unterschied handelt, kann man auch dieses Symptom schlecht werten. Wieweit dem Befund einer Vermehrung des corticotropen Hormons im Blut eine differentialdiagnostische Bedeutung zukommt, kann noch nicht entschieden werden.

Abschließend kommen wir also zu dem Urteil, daß die differentialdiagnostische Abgrenzung des Morbus Cushing von den Nebennierentumoren mitunter klinisch nicht möglich ist. Eine geringe Hypertrichose, Striae und Osteoporose sprechen aber nicht mit Sicherheit für einen Morbus Cushing. Eine Vergrößerung der äußeren Genitalien und eine Hypertrophie der Klitoris kann unbedingt für einen Nebennierentumor gewertet werden. Diese Sachlage ist insofern bedauerlich, als der Differentialdiagnose in therapeutischer Hinsicht eine große Bedeutung zukommt, da wiederholt Nebennierentumoren erfolgreich operiert worden sind.

Die Abgrenzung gegenüber den Ovarialtumoren ist leichter, da diese meistens der Palpation zugänglich sind, man muß sich nur vor Verwechslungen mit Cysten hüten. Die Vermännlichung, die durch die Ovarialtumoren hervorgerufen werden, sind ausgeprägter als beim Morbus Cushing, bei dem sich von einer Vermännlichung kaum sprechen läßt. Diese Tumoren sollen nach CRILE auch zu einer Atrophie der Mamma führen, die bei Morbus Cushing noch nicht



beobachtet worden ist. Thymustumoren lassen sich durch eine Röntgenuntersuchung abgrenzen. Wichtig ist nur, daß an diese Möglichkeit gedacht wird.

**Therapie.** Da die basophilen Adenome nie sehr groß werden, kommt eine chirurgische Behandlung nicht in Frage. Die Röntgenbestrahlung der Hypophyse ist zunächst die Therapie der Wahl. Sie hat in einigen Fällen, so in Fall 11 von CUSHING und in dem von JAMIN, zu einem überraschenden Erfolg geführt. Diesem guten Erfolg stehen leider völlige Versager gegenüber, ohne daß wir die Gründe dafür kennen. Eine Hormontherapie erübrigt sich, da wir das ganze Krankheitsbild auf einen Hyperfunktionszustand zurückführen. Sehr bemerkenswert ist der ausgezeichnete therapeutische Erfolg, den LENDVAI kürzlich mit Parathyreoiden in einem Fall mit ausgesprochener Osteoporose erzielte. In theoretischer Hinsicht bleibt diese Beobachtung unklar, da man bei Morbus Cushing eher an einen Hyperparathyreoidismus denken würde als an eine Hypofunktion dieser Drüsen. Es ist von mancher Seite, so von KEPLER und PRIESTLEY, der Vorschlag gemacht worden, in jedem Fall von Morbus Cushing möglichst bald die Nebennieren operativ freizulegen. Da die differentialdiagnostische Abgrenzung des Morbus Cushing gegenüber den Nebennierenadenomen nicht möglich ist, und die Beseitigung eines Nebennierenadenoms Heilung bedeutet, so wird man diesem Vorschlag durchaus zustimmen. Bei der Indikationsstellung zu einer solchen Operation muß nur bedacht werden, daß die Kranken durch die an sich nicht schwere Operation in erhöhtem Maße gefährdet sind. So starb der Fall von FREYBERG und Mitarbeitern an den Folgen der Operation. Es wird sich wohl in jedem Falle empfehlen, den Versuch einer Röntgenbestrahlung der Hypophyse vor auszuschicken.

**Basophiler Hypopituitarismus.** Unter dieser Bezeichnung hat KYLIN einen Fall beschrieben, der folgende Symptome bot: Eine 47jährige Patientin litt an allgemeiner Mattigkeit und hypoglykämischen Anfällen. Ihr Körpergewicht war normal, der Blutdruck niedrig, die Menses waren regelmäßig aber spärlich. Es wurde eine Behandlung mit Hypophysentabletten und später mit einer Hypophysenimplantation mit gutem klinischen Erfolg durchgeführt. Der Tod erfolgte an einer interkurrenten Erkrankung. In der makroskopisch normalen Hypophyse fand sich mikroskopisch ein weitgehender Schwund der basophilen Zellen. Das von KYLIN beschriebene klinische Bild bietet wenig Besonderheiten, man würde den Fall ohne Bedenken der SIMMONDSSchen Krankheit zurechnen. Auf Grund des histologischen Befundes der Hypophyse ist die Aufstellung des Krankheitsbildes sicher nicht gerechtfertigt, denn der wesentliche anatomische Befund des Morbus Cushing ist nicht die zahlenmäßige Vermehrung, sondern die von CROOKE gefundene Änderung der basophilen Zellen. Zum mindesten erscheint es sehr verfrüht, auf Grund einer einzigen Beobachtung ein neues hypophysäres Krankheitsbild aufzustellen.

SCHILLING hat eine an sich interessante Gegenüberstellung der Symptome des Morbus Cushing und der MARFANSchen Krankheit veröffentlicht und vermutet, daß es sich hier um eine entgegengesetzte Störung handelt. Bei der Problematik beider Krankheiten wird man auch hier eine derartige Gegenüberstellung noch als verfrüht betrachten.

## 8. MARFANSche Krankheit, Arachnodaktylie.

Im Jahre 1896 beschrieb MARFAN ein Krankheitsbild, das wegen seines hervorstechenden Symptoms der Spinnenfingrigkeit von ACHARD (1902) als Arachnodaktylie bezeichnet wurde, eine Krankheitsbezeichnung, die den Eingang in die Literatur gefunden hat. Von anderer Seite wurde die Bezeichnung Dystrophia mesodermalis congenita (WEWE) oder Akromakrie (PFANDLER) vorgeschlagen. Eine ausführliche Krankheitsgeschichte verdanken wir WEWE (1931), der 23 eigene Beobachtungen zusammenstellte, denen er 60 der Literatur anfügte.

Die Kranken bieten ein sehr charakteristisches Aussehen. Auffallend sind die schmalen, langen Hände und Füße mit ihren langen Fingern und Zehen (Botticellihände) (s. Abb. 3e u. 4c, S. 279, 281). Der Eindruck wird verstärkt durch die dürrtartige Ausbildung der Weichteile, das fast völlige Fehlen des Fettpolsters, die gering entwickelte Muskulatur und die meist erhebliche Größe, die in den Fällen von SALLE und SCHLACK bereits bei der Geburt vorhanden war. Der Gesichtsausdruck ist alt. Das Skelettsystem ist zart, die Knochenstruktur normal. Skoliosen und Kyphosen, abnorme Gelenkbeweglichkeit, Streckunfähigkeit infolge starker Spannung der Muskeln und Sehnen, sind häufig beobachtet. <sup>2</sup>/<sub>3</sub> der Fälle weisen nach WEWE eine angeborene doppelseitige Linsenektopie auf, die bis zur vollständigen Luxation in den Glaskörper führen kann. Man hat eine Schwäche der Zonula zinnii dafür verantwortlich gemacht. Auch weitere Degenerationszeichen bzw. direkte Mißbildungen kommen vor: so Mißbildungen der Ohrmuschel, Trichterbrust (BROCK, CURSCHMANN), Tropfenherz und angeborene Herzfehler. An zentral nervösen Störungen beobachteten SCHLACK und MORO FRIEDREICHsche Ataxie, letzterer spricht von einer „neurologischen Form“. Die Intelligenz erweist sich häufig als gestört. Die Leistungsfähigkeit der Kranken ist herabgesetzt. Sie sind in einem erhöhten Maße gegenüber Infektionen anfällig.

Das Leiden ist ausgesprochen familiär und immer angeboren bis auf ganz wenige Mitteilungen, in denen über eine Entwicklung in der Kindheit berichtet wird (ORMOND, POYNTON und MAURICE). VIALLEFONT und TEMPLE beschrieben insgesamt 17 Familien, die dieses Aussehen aufwiesen. H. CURSCHMANN hat in einem solchen Fall, der starke Degenerationszeichen bot, die Sterilisierung veranlaßt.

Die Frage der Ätiologie und der Rolle der Hypophyse in der Krankheitsentstehung ist vielfach diskutiert worden. BRISSAUD, der als erster die Zusammengehörigkeit von Riesenwuchs und Akromegalie erkannte, glaubt, die Arachnodaktylie entwickelt sich, wenn die Erkrankung der Hypophyse bereits im Fetalleben beginnt. Spätere Beschreiber nahmen meist eine hereditäre Degeneration und angeborene Schwäche des Bindegewebsapparates an, konnten aber der Hypophyse keine besondere Bedeutung zumessen (BROCK, WEWE u. a.). Diese Auffassung stützt sich im wesentlichen auf die negativen Obduktionsbefunde von SALLE und BÖRGER. Doch macht SCHILLING darauf aufmerksam, daß sich in dem Fall von SALLE eine Exostose innerhalb der Sella gefunden hat, die die Hypophyse zur Seite drängte. Histologisch ergaben sich überwiegend eosinophile Zellen. PUECH, BRISSERY und BRUN fanden ein Craniopharyngiom bei einem 9jährigen Kinde. Die Beobachtung von SCHILLING stellt zweifellos eine weitere Stütze für die Auffassung der hypophysären Genese des Krankheitsbildes dar. Er fand röntgenologisch einen sicheren Hypophysentumor und denkt daran, daß es sich ähnlich wie in dem oben zitierten Falle um ein Craniopharyngiom handeln könne. Als weiteres hypophysäres Symptom weist SCHILLING auf Striae hin, die sich in seiner Beobachtung an der Schulter fanden. Er spricht in Analogie zum Morbus Cushing die Striae als hypophysäres Symptom an.

Es ist möglich, daß in der Genese des eigenartigen Krankheitsbildes hypophysäre Störungen eine Rolle spielen. Doch scheint es mir verfrüht, das gesamte Krankheitsbild als hypophysär bedingt anzusprechen und es als Gegensatz zu dem Morbus Cushing hinzustellen (SCHILLING). Im klinischen Bild steht die allgemeine Bindegewebschwäche ganz im Vordergrund und gerade für Beziehungen der Hypophyse und ihrer Hormone zu der Entwicklung, der Elastizität und Festigkeit des Bindegewebes bestehen zur Zeit noch keine Anhaltspunkte. Auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus ist die Frage der hypophysären Genese keineswegs geklärt. Wenn die Anschauung von SCHILLING richtig ist, so müssen wir einen Schwund der basophilen Zellen fordern, aber darüber fehlt zur Zeit noch jede Angabe.

## 9. Dystrophia adiposo-genitalis.

**Historisches.** 1900 fand BABINSKI bei einem Fall von starker Fettsucht und Amenorrhöe einen der Hypophyse aufsitzenden Tumor. 1901 beschrieb FRÖHLICH bei einem Knaben eine sich rasch entwickelnde Fettsucht von besonderer Anordnung bei fehlender Sekundärbehaarung, genitaler Unterentwicklung und eigenartiger Hautbeschaffenheit. Er bringt dieses Krankheitsbild mit einem Tumor der Hypophyse in ursächlichen Zusammenhang. 1906 prägt BARTELS für dieses Krankheitsbild den Namen Dystrophia adiposo-genitalis.

**Vorkommen.** Die Erkrankung, die keineswegs selten ist, betrifft vorwiegend, aber nicht ausschließlich das jugendliche Alter. Sie findet sich beim männlichen wie weiblichen Geschlecht gleich häufig. Das gelegentlich beobachtete familiäre Vorkommen der Krankheit, bzw. die Tatsache des Bestehens auch anderer Stoffwechselstörungen in der Verwandtschaft der Kranken, deutet auf ein erblich-dispositionelles Moment, doch sind diese Beobachtungen nicht so häufig, daß diesen Faktoren eine ausschlaggebende Rolle zugesprochen werden muß.

**Symptomatologie.** Das Hauptsymptom ist die Fettsucht, die eine besondere Anordnung des Fettes an Bauch, Hüften, Oberschenkeln, Nates, Mons veneris und Mammae erkennen läßt (s. Abb. 5c, S. 287). Zuweilen findet sich auch eine kragenförmige Fettansammlung am Hals, sowie eine Fettmanschette oberhalb der Malleolen. Bei männlichen Kranken ist diese Fettanordnung auffallender als bei weiblichen, da sie bei letzteren mehr dem normalen Typ entspricht. Es sind auch Fälle beobachtet, in denen die Fettsucht nur angedeutet war oder fehlte. Mitunter entwickelt sie sich sehr rasch, mitunter erst allmählich. Auch ein Umschlag in die Magersucht oder in die SIMMONDSSche Kachexie kommt vor. Das krankhaft abgelagerte Fettgewebe wird von dem Einschmelzungsprozeß nicht mitbetroffen (GOTTLIEB, RAAB).



Der Kohlehydratstoffwechsel weist ein ähnliches Verhalten auf wie bei hypophysärem Zwergwuchs. Die Toleranz gegenüber Kohlehydraten ist erhöht, und der Blutzucker fand sich in den darauf untersuchten Fällen (CUSHING, BERNSTEIN) niedrig. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin und Adrenalin ist vermindert (CORBINI). Eine Kombination mit Diabetes ist höchst selten, so von VERRON, LANDAU und Mitarbeiter, beobachtet. EHRSTRÖM beschrieb den Fall einer Diabetikerin, die später an einer Dystrophia adiposo-genitalis erkrankte. Es ist heute fraglich, wie weit diese Fälle nicht dem Morbus Cushing zugerechnet werden müssen.

Häufig sind Störungen des Wasserhaushaltes, wie Polyurie oder auch echter Diabetes insipidus. Die Polyurie kann anfallsweise auftreten (LICHTWITZ). FRANKL-HOCHWART sowie FRÖHLICH berichteten über wahrscheinlich zentral ausgelöste Blasenstörungen.

Tritt die Erkrankung im jugendlichen Alter auf, — und das ist die Regel — so kann sie mit einer Wachstumsstörung kombiniert sein. Die Wachstumsverhältnisse gleichen denen bei hypophysärem Zwergwuchs, nur daß infolge der Genitalstörung eunuchoiden Züge häufig überwiegen. Der Grad des eunuchoiden Einschlags ist verschieden. Besonders charakteristisch ist das Verhalten der Knochenkerne, die im Gegensatz zu dem Eunuchoidismus eine fehlende Verknöcherung aufweisen. Dieser Befund ist zur differentialdiagnostischen Abgrenzung wichtig (FALTA). Die Verknöcherung der Epiphysenfugen bleibt ebenfalls aus. Häufig findet sich auch eine Akromikrie mit zarten Acren, kleinen und zierlichen Händen, sowie spitzer Nase (BORCHARDT).

Von den Drüsen des endokrinen Systems ist die genitale Atrophie besonders charakteristisch. Die Sexualorgane bleiben auf kindlicher Stufe stehen. Bei männlichen Individuen äußert sich dies in einem kleinen Penis, der völlig unter dem Fett verschwinden kann, und sehr kleinen Hoden. Kryptorchismus ist eine weitere, recht häufige Komplikation. Die Pubertätsumwandlung, wie der Stimmwechsel und das Auftreten der Sekundärbehaarung, bleiben aus. Betrifft die Krankheit ein Individuum jenseits der Pubertät, so sehen wir alle Zeichen der sexuellen Unterfunktion, sowohl in somatischer wie psychischer Beziehung. Die sexuelle Dystrophie braucht nicht immer vorhanden zu sein (GOTTLIEB u. a.).

Die Mehrzahl der Fälle bietet normale Verhältnisse des Grundumsatzes, es sind aber auch Erhöhungen wie Erniedrigungen beobachtet. Erniedrigungen scheinen nach den Untersuchungen HERTZFELDS häufiger zu sein, auch myxödematöse Zeichen sind beobachtet. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist nach den Feststellungen von PLAUT, KNIPPING und LIEBESNY erniedrigt. Nach Untersuchungen anderer Autoren trifft dies für viele, aber doch nicht für alle Fälle zu.

Störungen anderer endokriner Drüsen, wie der Nebennieren und der Epithelkörperchen finden sich nicht. In der älteren Literatur ist eine Osteoporose beschrieben worden (MOOSER, GRONSFELD), doch zählen wir diese Fälle heute zum Morbus Cushing.

Das Blutbild zeigt meist eine geringe sekundäre Anämie, eine Leukopenie mit Lymphocytose und Eosinophilie, also diejenigen Änderungen, die wir bei hypophysären Erkrankungen häufig sehen. Bei der Dystrophia adiposo-genitalis sind diese Änderungen offenbar konstanter als bei anderen hierhergehörigen Erkrankungen. Im Kindesalter hat HOTTINGER eine Kombination der Dystrophia adiposo-genitalis mit Polycythämie gefunden.

Als Ausdruck des zentralen Krankheitsprozesses und nicht als Folge einer Schilddrüsenunterfunktion sind wiederholt Störungen der Regulation der Körpertemperatur beschrieben (FRANKL-HOCHWART). Es kommen sowohl Untertemperaturen als auch Übertemperaturen vor.



Die Haut ist eigenartig glatt, zart, weich und blaß. Nur in den Fällen, in denen eine Schilddrüsenhypofunktion mit hinzutritt, findet sich ein Verhalten wie bei Myxödem. Die Beschaffenheit der Haut, zusammen mit der Anordnung des Fettpolsters, bewirken das charakteristische, etwas feminine Aussehen der Kranken. Der Haarwuchs ist spärlich. Die Sekundärbehaarung fehlt völlig oder ist nur sehr kümmerlich beschaffen. Bei Frauen ist dieses Symptom weniger ausgeprägt als bei Männern. Alopecia areata ist von RAAB beobachtet worden. Die Dentition der Zähne tritt verzögert auf. RAAB beschreibt trophische Störungen an den Nägeln. GRÜTZ fand eine Kombination mit Ekzem, Gesichtsödem und Conjunctivitis. Für den Kausalzusammenhang spricht die Tatsache einer Besserung dieser Hautstörungen durch Präphysontherapie.

Zu diesen in den einzelnen Fällen mehr oder weniger ausgeprägten Symptomen können je nach der Natur des Grundeidens die Symptome des Hypophysentumors hinzutreten (Sella-Aufnahme, Gesichtsfeld!).

In psychischer Hinsicht machen die Kranken meist einen etwas stumpfen und gleichgültigen Eindruck, verbunden mit einer heiteren Grundstimmung, die oft mit den subjektiven Beschwerden wie der Schwere des Zustandes kontrastiert. Gelegentlich sind jedoch auch echte Psychosen, z. B. vom KORSAKOWschen Typ (FALTA) oder Melancholien beobachtet worden. Die Intelligenz leidet in den Fällen, in denen die cerebralen Prozesse überwiegen. DÖRRIES beschrieb eine eigenartige Störung mit reaktiven Verstimmungszuständen und puerilem Wesen, die Anlaß zu einer Verwechslung mit Schizophrenie gegeben und bereits einen Sterilisierungsbeschluß veranlaßt hatte.

Kombinationen mit Nervenkrankheiten sind sehr selten, soweit nicht der zugrunde liegende Tumor Störungen der Hirnnerven hervorruft. Sehr eigenartig ist die Beobachtung SCHAEFERS, der die Dystrophia adiposo-genitalis als Folge von Polyomyelitis anterior acuta in 10 (!) Fällen sah und in 2 dieser 10 Fälle eine Kombination mit einer progressiven Muskeldystrophie fand. OBSTÄNDER sah eine Kombination mit einer Neurofibromatose, glaubt aber weniger an einen Zusammenhang. Eine herabgesetzte Empfindlichkeit des vegetativen Nervensystems, die sich unter anderem in einer Anhidrosis äußert, ist sehr regelmäßig vorhanden.

Die subjektiven Beschwerden sind meist sehr gering und richten sich nach den unmittelbaren Erscheinungen von seiten des die Erkrankung verursachenden Tumors.

**Pathologische Anatomie und Ätiologie.** Pathologisch-anatomisch können die verschiedensten Krankheitsprozesse, die sich entweder nur in der Hypophyse oder an der Schädelbasis unter Beteiligung von Hypophyse und Zwischenhirn oder nur im Zwischenhirn lokalisieren, der Erkrankung zugrunde liegen (GOTTLIEB, HARTOCH und BERBLINGER). Unter den pathologisch-anatomischen Befunden stehen Tumoren an erster Stelle. Die Tumoren können von der Hypophyse selbst ausgehen (Hauptzellenadenome), oder von ihrer Nachbarschaft und die Hypophyse erst sekundär schädigen. Des weiteren sind beschrieben Cysten, Schußverletzungen, Schädelbasisfrakturen, der Hydrocephalus internus, evtl. als Folge von Infektionskrankheiten (Scharlach, Keuchhusten, Gelenkrheumatismus, Meningitis epidemica, Typhus, Angina), und die Encephalitis. Da dicht hinter dem Dorsum wichtige Zentren für die Trophik liegen und der Hypophysenstiel bogenförmig über das Dorsum nach hinten zieht, hält RAAB es für möglich, daß ein plumpes, steil gestelltes Dorsum sellae eine Dystrophia adiposo-genitalis auslösen kann. Es gibt auch Fälle, in denen eine anatomische Grundlage vermißt wurde. Sie verlaufen klinisch gutartig und sind meist reversibel (LICHTWITZ). Wir müssen eine reine Funktionsstörung der Hypophyse als Ursache annehmen.

Lange Zeit war es eine Streitfrage, wieweit das Krankheitsbild rein zentraler, wie weit endokriner Genese ist. Eine Trennung in nervös und endokrin läßt sich nicht durchführen. Schon ERDHEIM hat daher eine cerebral-endokrine Genese angenommen und die 1920 ausgesprochene Ansicht BERBLINGERS, der funktionellen Zusammengehörigkeit von Hypophyse und Zwischenhirn, fußte wesentlich auf den Erfahrungen bei *Dystrophia adiposo-genitalis*.

Nach unserer heutigen Auffassung sind die genitale Dystrophie und die Wachstumsstörung überwiegend hormonal, die Störung des Fettstoffwechsels überwiegend zentral bedingt.

**Verlauf und Prognose.** Die Symptome können in ihrer Intensität wechseln und auch spontane Rückbildungen sind möglich. Es gibt Formen, in denen die Fettsucht und andere, in denen die genitale Dystrophie ausbleibt. Neben Fällen, die relativ rasch infolge eines malignen Tumors zum Tode führen, kennen wir solche, die sich über Jahre hin erstrecken, und andere, die nur eine Fettverteilung nach dem FRÖHLICHschen Typ aufweisen, im übrigen aber zu den Gesunden zu zählen sind. Die Prognose ist abhängig von dem zugrunde liegenden Krankheitsprozeß wie von dem Erfolg der Therapie.

**Diagnose.** Die Diagnose ist in den Fällen, in denen die Kardinalsymptome der Krankheit: Fettsucht in typischer Anordnung, genitale Hypoplasie und Hypophysenstörungen vorhanden sind, evtl. bei gleichzeitiger Wachstumsstörung, nicht schwer, doch wird die Diagnose schwieriger, wenn eines dieser Symptome fehlt (s. HARTOCH). Differentialdiagnostisch ist in erster Linie eine Abgrenzung gegen den Eunuchoidismus erforderlich. Auf die Bedeutung der Beschaffenheit der Knochenkerne zur differentialdiagnostischen Abgrenzung wurde oben schon hingewiesen. Der Eunuchoidismus bedingt keine Wachstums- hemmung, sondern einen Hochwuchs. BAUER macht auf eine Verwechslung mit fetten aber sonst ganz normalen Kindern aufmerksam, bei denen die Fettverteilung der *Dystrophia adiposo-genitalis* entspricht. Gegenüber anderen Formen der Fettsucht — cerebrale, myxödematöse — ist immer die Kombination der *Dystrophia adiposo-genitalis* mit genitaler Dystrophie ausschlaggebend. Eine Abgrenzung gegenüber dem Morbus Cushing dürfte im allgemeinen auch leicht sein, da sich die Fettsucht bei dieser Krankheit auf den Stamm beschränkt und Hüften wie Oberschenkel völlig frei läßt. Auch die übrigen Symptome des Morbus Cushing, wie die Striae, die Plethora, der Hochdruck und die Osteoporose, führen kaum zu Verwechslungen. Vor Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist mancher Fall von Morbus Cushing als *Dystrophia adiposo-genitalis* aufgefaßt worden (z. B. MOOSER). Die Diagnose ist in den Fällen, in denen eines der Kardinalsymptome fehlt, sehr schwierig, falls nicht Veränderungen an der Sella den richtigen Weg weisen. Es müssen dann die übrigen Symptome, die für eine hypophysäre Erkrankung sprechen, zur Diagnose mit herangezogen werden. Insbesondere eine Polyurie oder ein Diabetes insipidus sind untrügliche Zeichen eines mesencephal-hypophysären Krankheitsprozesses.

Die Therapie richtet sich zunächst gegen das Grundleiden, es sind Röntgenbestrahlung oder Operation in Erwägung zu ziehen. Die Hormontherapie kann zu recht schönen Erfolgen führen. Insbesondere bei Keimdrüsenunterentwicklung kommt neben Hypophysenvorderlappenextrakten das gonadotrope Hormon in erster Linie in Frage. Bei erniedrigtem Grundumsatz haben auch Schilddrüsenmedikationen zuweilen geholfen. Auch auf diätetische Maßnahmen wird man nicht verzichten, doch liegt das Schwergewicht der Therapie dieser Formen von Fettsucht auf der medikamentösen Seite.

### 10. Die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit.

Von der *Dystrophia adiposo-genitalis* hat BIEDL 1922 eine besondere „cerebrale“ Form abgegrenzt, die sich durch ein familiäres Vorkommen, geistige Defekte, Retinitis pigmentosa

und Entwicklungsstörungen (Atresia ani, Polydactylie) von der „genitalen“ Form unterscheidet. Dieses Syndrom wurde bereits 1866 von LAURENCE und MOON beschrieben und hat bis 1922 überwiegend die Ophthalmologen interessiert.

Die Erkrankung ist nicht sehr häufig. Sie ist bei der weißen Rasse in allen Ländern, aber nicht bei Mongolen und Negern beobachtet worden. Nach COCKAYNE und Mitarbeiter sind bis jetzt 107 Fälle in 43 Familien bekannt. Das Verhältnis von gesunden zu kranken Kindern beträgt 75:107 (1:1,42). Werden die früh verstorbenen und wahrscheinlich auch erkrankten Kinder hinzugezählt, so wird das Verhältnis 85:146 (1:1,7). Das Verhältnis spricht für einen recessiven Erbgang. Nur die mit der Erkrankung verbundene Polydactylie wird dominant vererbt (J. BAUER). Unter 23 darauf untersuchten Familien waren 9 Vetternehen (6 ersten und 3 zweiten Grades). Die Eltern selbst und ihre Vorfahren waren in allen Familien gesund. Lues ist nie gefunden worden. Die Krankheitszeichen sind schon bei der Geburt vorhanden, werden aber häufig erst im Laufe der Entwicklung so deutlich, daß sie erkannt werden.

Augenstörungen, die sich in schlechtem Sehvermögen und Nachtblindheit äußern, sind in allen Fällen vorhanden. Es besteht eine Retinitis pigmentosa mit „knochenkernähnlichen“ Pigmentablagerungen in der Netzhautperipherie entlang den Gefäßen. Außerdem sind auch Makula und Opticusatrophien beobachtet (COCKAYNE und Mitarbeiter). In ihrem Aussehen gleichen die Kranken völlig dem FRÖHLICHschen Typ. Auch die Fettsucht, die nie vermißt wurde, entspricht dieser Anordnung. DENZLER und WILLI haben eine universelle Fettsucht beobachtet. In geistiger Hinsicht sind die Kinder häufig, aber nicht immer (s. z. B. Fall I von BOENHEIM) unterentwickelt. Sie lernen sehr spät sprechen (BERNHARDT, SEREJSKI), genügen nicht den Schulanforderungen, sind langsam und träge. Auch hohe Grade von Imbecillität und Idiotie kommen vor. Selten werden Bildungsdefekte wie eine Atresia ani oder eine Polydactylie vermißt. Die Polydactylie ist meist unsymmetrisch und immer postaxial. Genitale Hypoplasie ist die Regel, aber auch schon vermißt worden (CURSCHMANN und DEUSCH, SEREJSKI).

Pathologisch-anatomische Befunde liegen nicht vor. In Analogie zu der Dystrophia adiposo-genitalis wird man die hypophysäre mesencephale Genese anerkennen müssen und BIEDL sicher darin zustimmen, daß die cerebrale Auslösung des Syndroms wahrscheinlicher ist als eine rein hypophysäre, da Veränderungen der Sella, die auf einen Hypophysentumor schließen ließen, immer vermißt wurden.

## 11. Der Diabetes insipidus.

**Historisches.** 1674 unterscheidet THOMAS WILLI 2 Formen der Harnruhr, die süße und die nicht schmeckende. 1794 erkennt PETER FRANK die prinzipielle Verschiedenheit beider Formen. 1901 finden MAGNUS und SCHÄFER eine Diureseförderung beim narkotisierten Tier durch Hypophysenhinterlappenextrakte. 1904 sieht ERDHEIM die Ursache in Hirnschädigungen. 1912 beobachtet E. FRANK eine Schußverletzung der Hypophyse und erklärt die Polyurie durch einen Hyperfunktionszustand der Hypophyse. 1913 entdeckt VAN DEN VELDEN die diuresehemmende Wirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte beim Diabetes insipidus-kranken Menschen.

**Formen und Vorkommen.** Wir können 2 Formen der Erkrankung unterscheiden, die idiopathische und die symptomatische. Die erste Form entwickelt sich meist auf angeborener Basis, das Leiden tritt dann schon in frühester Kindheit auf. Die zweite Form kann durch die mannigfachsten Störungen, wie Traumen, Tumoren, Cysten, basale Meningitiden, haische oder tuberkulöse Prozesse in der Hypophyse wie durch Metastasierungen in den Hypophysenhinterlappen ausgelöst werden. Die genuine Form ist seltener und ihre Abgrenzung gegenüber den nervösen Polydipsien schwierig. Sie ist ausgesprochen familiär. Am besten untersucht in dieser Hinsicht ist der Stammbaum einer Familie von WEIL. Dieser wurde von WEIL jr., von JUST und CAMERER bis zu der 6. Generation verfolgt und es ergab sich ein Verhältnis von Kranken zu Gesunden wie 35:33. Dieses Zahlenverhältnis spricht für einen dominanten Erbgang. Derart familiäre Fälle sind auch von anderer Seite beobachtet worden, so von CHESTER, der in 4 Generationen 7 Fälle ermittelte. Wir müssen annehmen, daß eine konstitutionelle, erbliche Regulationsstörung der Erkrankung zugrunde liegt. J. BAUER und mit ihm eine Reihe anderer Autoren wie PENDE und PELLEGRINI halten eine primäre Störung der Nierentätigkeit als Ursache für wahrscheinlich. Die Nieren sind in bezug auf ihr Konzentrationsvermögen auf ein niedrigeres Niveau eingestellt als in der Norm. BAUER bezeichnet daher diese



Form als „autochthon-renal“. Die Verteilung auf die beiden Geschlechter ist ziemlich gleichmäßig, nur bei den genuinen Formen überwiegen die Männer stark. LIKINT berichtet z. B. über 12 Fälle, die alle Männer betrafen.

**Symptomatologie.** Die Störung im Wasserhaushalt entwickelt sich meist sehr plötzlich. Das erste Symptom, das den Kranken auffällt, ist der starke Durst. Man hat Fälle beobachtet, in denen das Wasser den Organismus relativ rasch wieder verläßt (Tachyurie) oder auch zunächst fixiert bleibt (Bradyurie). Letztere sollen nach E. MEYER mit Nykturie einhergehen. Bei den genuinen Formen sind die Polydipsie und Polyurie über Jahre konstant, bei den symptomatischen sowohl in bezug auf das Ausmaß, als auf die Dauer einem Wechsel unterworfen. Das Verschwinden der Störung kann durch äußere Eingriffe oder Ereignisse veranlaßt werden. So ist wiederholt beobachtet, daß fieberhafte Krankheiten die Polyurie zum Verschwinden bringen (E. MEYER, GROTE, LESCHKE, B. ASCHNER u. a.). UMBER hat darüber berichtet, daß die operative Entfernung doppelseitiger Ovarialtumoren einen Diabetes insipidus heilte. Die Gravidität kann als auslösende, aber auch als bessernde Ursache wirken (UMBER, TROISIER und DUBORS, DUVOIR und Mitarbeiter u. a.). Die genuinen Formen zeichnen sich durch eine größere Konstanz wie Dauer aus. Über die Verknüpfung der drei Kardinalsymptome der Störung, Polydipsie, Polyurie und Konzentrationschwäche der Nieren sowie über die mit diesen Störungen in Zusammenhang stehenden Änderungen in der Zusammensetzung von Harn und Blut ist in dem allgemeinen Teil das Notwendige gesagt (s. S. 288).

Störungen des Stoffwechsels und der übrigen endokrinen Organe sind bei dem Diabetes insipidus nicht so häufig wie bei anderen hypophysären Erkrankungen. Kombinationen zwischen Diabetes insipidus und Dystrophia adiposogenitalis sind häufig, solche mit Magersucht bzw. SIMMONDSScher Kachexie seltener. Erwähnenswert sind die gelegentlich gleichzeitig bestehenden Störungen des Kohlehydratstoffwechsels. LABBÉ sowie SERIF fanden bei Kohlehydratbelastungen Zuckerkurven wie bei latentem Diabetes. FREUND und SCHÜNTERMANN berichten über eine Kombination zwischen Diabetes insipidus und Diabetes mellitus. LABBÉ und DREYFUSS beobachteten die Entwicklung eines echten Diabetes mellitus, der später auch gut auf Insulin ansprach, bei einem schon länger bestehenden, wahrscheinlich genuinen Diabetes insipidus. Ähnliche Beobachtungen machten LINDEBOOM sowie ALLEN und ROWNTREE. Der Fall von FREUND starb im Coma diabeticum. DUVOIR und Mitarbeiter berichteten über eine Frau mit Diabetes insipidus, die 3 Graviditäten durchmachte, in denen sich der Diabetes insipidus immer vom 4. Monat ab zurückbildete. Im 3. Wochenbett entwickelte sich eine Fettsucht und ein Diabetes mellitus, der zum Tod im Koma führte. Störungen des Eiweißstoffwechsels, wie des Mineralhaushaltes, treten bei Diabetes insipidus nicht auf. Das Konzentrationsvermögen für N. ist nicht gestört, die Bilanzen bleiben nach den Feststellungen von E. MEYER normal.

Über eine Hypofunktion der Keimdrüsen wird berichtet, doch ist dieses Symptom keineswegs regelmäßig. Es ist nach LIKINT bei den idiopathischen Formen häufiger. Störungen in der Tätigkeit der Schilddrüse, der Nebennieren oder der Nebenschilddrüse sind nicht bekannt. Die nicht selten beobachteten labilen Temperaturen (FÜRST, GAUPP u. a.) sind nicht Folge einer Schilddrüsen-erkrankung sondern Ausdruck einer gleichsinnigen Störung der Temperaturregulation (E. MEYER).

Auch an den inneren Organen finden sich keine Veränderungen. Trotz der enormen Belastung durch die großen Flüssigkeitsmengen bleiben Herz, Gefäße und Nieren immer intakt.

Der starke, nahezu unstillbare Durst steht im Vordergrund der subjektiven Empfindungen. Wird er hinreichend befriedigt, so sind die subjektiven Beschwerden sehr gering, falls nicht andere der Erkrankung zugrunde liegende Prozesse (Tumoren usw.) solche verursachen. Durst und Polyurie können lästig werden durch Störung der Nachtruhe, insbesondere dann, wenn, wie in der Beobachtung von CARUSI, eine Nykturie hinzutritt. Bei den genuinen Formen tritt eine absolute Gewöhnung an den Zustand ein. In psychischer Hinsicht machen diese Kranken häufig einen etwas labilen Eindruck und weisen psychopathische Züge auf, auch epileptische Anfälle sind beobachtet, so von MARINESCO und PARHON. Im übrigen kann das Leiden jahrzehntelang bestehen, ohne irgendwelche merkbaren subjektiven Beschwerden zu verursachen.

**Pathologische Anatomie.** (Ätiologie s. S. 288 f.). Eine Durchsicht der Literatur der pathologisch-anatomischen Befunde, die den Fällen mit symptomatischem Diabetes insipidus zugrunde liegen, ergibt ein außerordentlich mannigfaltiges und buntes Bild. Ein Diabetes insipidus kann entstehen durch Zerstörung der Hypophyse, insbesondere des Hypophysenhinterlappens, durch basale Krankheitsprozesse, durch Unterbrechung der Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn und Zerstörung der Kerngebiete des Zwischenhirns (STÄEMMLER).

Zerstörungen des Hypophysenhinterlappens mit Diabetes insipidus sind als Folge von Metastasierungen in den Hinterlappen, selten in den Vorderlappen (KIYONO) beobachtet worden. SIMMONDS fand in 10 einschlägigen Fällen 4mal, SCHMORL in 8 Fällen 3mal einen Diabetes insipidus. Eine Zerstörung des Hypophysenhinterlappens kann auch auf dem Boden einer Gummenbildung erfolgen. Basale Prozesse, Meningitiden auf luischer und tuberkulöser Basis, Hypophysengangsgeschwülste oder Cysten (BELLONI und MAZZINI), Schädigungen der Zwischenhirnzentren durch Entzündungsprozesse, Gefäßerkrankungen, Tumoren, oder einen Hydrocephalus können einen Diabetes insipidus auslösen. FINK fand in 107 Sektionsfällen von Diabetes insipidus in 63% Gewächse an der Hirnbasis als Ursache. Eine praktisch recht wichtige Rolle spielen noch Traumen. Auch eine einfache Commotio kann genügen. Die Prognose dieser Formen ist günstiger, die Störung meist nur vorübergehend (z. B. GAUPP, BANFI, MAINZER). Es gibt keine Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems, bei der ein Diabetes insipidus nicht auftreten kann.

**Diagnose und Differentialdiagnose.** Das leitende Symptom des Diabetes insipidus festzustellen ist nicht schwierig, die Abgrenzung gegenüber den nervösen Formen nur mit Sicherheit durch die Vornahme des Durstversuches möglich. Die nervösen Polydipsien zeigen dann eine Einschränkung der Harnmenge bei steigendem spezifischem Gewicht, und die Kranken werden durch den Flüssigkeitsentzug nicht in dem Maße alteriert wie bei echtem Diabetes insipidus. Übersteigen nach Kochsalzbelastung die Harnwerte die des Blutes, liegt kein Diabetes insipidus vor (VEIL, LICHTWITZ). Die Entscheidung, ob ein idiopathischer oder symptomatischer Diabetes insipidus besteht, ist dann leicht, wenn die Störung in früher Jugend begann und eine familiäre Belastung vorliegt. Andere Formen der Polyurie, so in der Rekonvaleszenz, bei Schrumpfiniere und Prostatahypertrophie lassen sich unschwer abgrenzen. Die Polyurien bei Migräne, Epilepsie oder auch die Urina spastica sind kurzdauernde Ereignisse, die kaum zu Verwechslungen Anlaß geben.

**Prognose.** Die Prognose ist von dem Grundleiden abhängig. Die idiopathischen Formen bleiben meist ohne wesentliche Beeinträchtigung des Trägers das ganze Leben hindurch bestehen. Die symptomatischen sind in ihrer Intensität einem Wechsel unterworfen und können spontan verschwinden.

**Therapie** (Hormontherapie s. allgemeiner Teil). Die Hormontherapie mit Hypophysenhinterlappenextrakt oder -pulver wird und muß immer die Grundlage der therapeutischen

Bemühungen abgeben. Außer dieser Therapie kommt der Versuch in Frage, die Flüssigkeitsmengen zu beschränken, da sich echte und nervöse Polydipsie häufig kombiniert finden. Einige Kranke — und zwar nach VEIL insbesondere die hydrolabilen — sprechen gut auf die von TALQUIST eingeführte salzarme Kost an. Von weiteren therapeutischen Versuchen sei die gelegentlich gute Wirkung des Salvyrgans erwähnt (J. BAUER und B. ASCHNER). Eine unspezifische Fiebertherapie ist auf Grund der günstigen Wirkung von Infektionskrankheiten wiederholt mit Erfolg durchgeführt worden. An weiteren Hormonen wurden versucht Insulin und die Sexualhormone (MEYER-NOBEL, DUVOIR und Mitarbeiter), insbesondere dann, wenn Sexualstörungen vorlagen. So berichtete VILLA über eine günstige Beeinflussung in 17 von 19 Fällen durch Insulin. LIKINT behandelte Männer erfolgreich mit Keimdrüsenpräparaten. TROISIER und DUBOIS erzielten bei einer Frau, deren Diabetes insipidus in der Gravidität verschwand, durch 4500 R.E. Follikulin pro Tag ein Absinken der Harnmenge von 8 auf 2½ Liter. Erwähnt seien auch noch die günstigen Wirkungen, die SCHERF mit Pyramidon erzielte. Bei luischer Genese ist eine spezifische Therapie meist von Erfolg begleitet (z. B. NONNE, LEBON und BECMEUR). Bei einem symptomatischen Diabetes insipidus kommt Röntgenbestrahlung oder operative Entfernung eines Tumors in Frage. Sehr eindrucksvoll ist die Beobachtung von BELLONI und MAZZINI, die durch Punktion einer intrasellären Cyste einen Diabetes insipidus heilen konnten.

## 12. Die SIMMONDSSche Krankheit.

Im Jahre 1914 beschrieb SIMMONDS das heute nach ihm benannte Krankheitsbild. In dieser ersten Beobachtung handelte es sich um eine 46jährige Frau, die in stark abgemagertem und bewußtlosem Zustande in die Klinik eingeliefert wurde. Eine Diagnose konnte der Kliniker nicht mehr stellen. SIMMONDS fand bei der Autopsie einen fast völligen Schwund des Hypophysenvorderlappens, den er als die Ursache des schweren Zustandes ansah.

**Vorkommen.** Die Krankheit ist in ihrer schweren Form nicht sehr häufig in leichter Form jedoch keineswegs selten. Sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern. KYLIN berichtet in einer 1936 erschienenen monographischen Zusammenstellung über insgesamt 149 Fälle, von denen 104 Frauen und 40 Männer betrafen. In 5 Fällen war das Geschlecht nicht angegeben. Über Erbfaktoren ist wenig bekannt. Doch ist wiederholt über andere endokrine Störungen in der Verwandtschaft der Erkrankten berichtet worden (HERMANN, VEIL). Für einen konstitutionellen Faktor spricht die Beobachtung von CAMMERER und SCHLEICHER, die die Krankheit bei einem Zwillingspaar fanden. Die Erkrankung kann in jedem Alter beginnen. Im Kindesalter ist sie relativ selten, und, wenn sie vorkommt, immer gleichzeitig mit einer Wachstumsstörung verbunden (SIMMONDS, DE RUDER u. a.). Im Postpubertätsalter findet sich eine Häufung, besonders bei jungen Mädchen mit verzögerter Genitalentwicklung. Es ist möglich, daß das Fehlen des Reizes, den die Sexualhormone normalerweise auf die Hypophyse ausüben, als auslösende Ursache wirkt (v. BERGMANN). Die Entwicklung der Krankheit im Anschluß an schwere Entbindungen ist wiederholt beschrieben worden (REYE, CURSCHMANN u. a.). 78 Fälle, über die ÉTIENNE und ROBERT berichten, verteilen sich wie folgt:

Zahl d. Fälle	Alter	Zahl d. Fälle	Alter
2	10	17	40—50
5	10—20	13	50—60
10	20—30	6	60—70
25	30—40		

**Symptome.** Das markanteste Symptom der SIMMONDSSchen Krankheit ist eine starke Abmagerung, die alle Fettdepots des Körpers in gleichem Maße betrifft und schwere Grade erreichen kann (s. Abb. 5a, S. 287). Nur bei Män-

nern soll gelegentlich nach FALTA eine eunuchoider Verteilung des Fettes vorkommen. Durch das völlige Fehlen des Panniculus adiposus wird die Haut dünn und trocken. Auch das Fettgewebe der inneren Organe ist von dem Schwund betroffen. Der Gewichtsverlust vollzieht sich meist rasch innerhalb einiger Monate. Gewichtsverluste von insgesamt 30—50 kg werden in der Literatur angegeben. Mit dem starken Gewichtsverlust gehen ein vollständiger Mangel an Appetit (*Anorexie*) und eine entsprechende Verminderung der



Nahrungsaufnahme einher. Nur RAAB findet trotz starker Abmagerung gute Nahrungsaufnahme, dies dürfte aber zu den größten Seltenheiten gehören. In den abortiven Formen kann die Abmagerung fehlen, und es kann, wie REYE beobachtete, ein Stadium der Fettsucht vorangehen.

Die Störungen im *Kohlehydratstoffwechsel* sind bereits in dem allgemeinen Teil erwähnt. Der Nüchternblutzucker ist normal bis erniedrigt. Die Toleranz gegenüber Kohlehydraten ist erhöht, ebenso wie die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und Insulin. Nach Belastung findet sich ein erhöhter Anstieg des Blutzuckers mit verlängerter hypoglykämischer Phase. Spontane Hypoglykämien sind häufig und vielfach die Ursache für Krampf- und epileptiforme Anfälle (WILDER, KYLIN). BETTONI und ORLANDI berichten über eine Kombination der SIMMONDSchen Krankheit mit einem echten Diabetes mellitus, bei dem auch die Neigung zu hypoglykämischen Zuständen sehr ausgeprägt war.

Das *Wachstumshormon* wird offenbar vermindert gebildet. Bei Entwicklung der Krankheit im Kindesalter ist mit ihr stets eine Wachstumsstörung verbunden. Im späteren Alter zeigen die Kranken häufig einen kleinen atrophischen Unterkiefer mit spitzer Nase. Autoptisch findet sich fast immer eine Splachnomikrie, die nicht nur die Folge der Unterernährung ist (BERBLINGER).

*Genitalstörungen* sind in ausgesprochenen Fällen immer vorhanden. Sie sind nicht eigentliche Frühsymptome. Die Menses sistieren, nachdem vorher eine Periode geringerer und zeitlich unrichtiger Blutungen vorausgegangen ist. Die Libido läßt nach, ebenso das Sexualempfinden. Beim Manne sind Potenzstörungen wie mangelnde Libido immer vorhanden. Die Sexualorgane zeigen eine Verkleinerung. Die Sekundärbehaarung schwindet. Nach REYE werden manche postpueralen Formen häufig durch einen Hyperfunktionszustand der Hypophyse, der sich in vermehrten Genitalblutungen äußert, eingeleitet.

Eine Insuffizienz der Nebennierenrinde prägt wesentliche klinische Züge, so daß die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der ADDISONschen Krankheit mitunter auf Schwierigkeiten stößt. So dürften die Hinfälligkeit und Mattigkeit, die Hypotonie, die Hautpigmentationen, die bei den SIMMONDS-Kranken mehr zu einem gelbbraunen, etwas fleckigen Kolorit führen, und die schweren kachektischen, mitunter direkt komatösen Zustände, die die Szene beschließen, mit einer Nebennierenrindenhypofunktion in Zusammenhang stehen. Der Blutdruck kann bei der SIMMONDS-Krankheit normal sein, ist jedoch häufig bis auf Werte von 70—80 mm Hg erniedrigt. Die Pulsfrequenz ist verlangsamt. SCHELLONG hat nach körperlichen Anstrengungen ein starkes Abfallen des Blutdruckes festgestellt. Dieser Blutdruckabfall kann schon bei geringen Anforderungen, wie Aufsitzen oder Aufstellen, deutlich werden. Er ist vielleicht mit einer Ursache für die Ohnmachts- und Schwindelanfälle, an denen die Kranken leiden. RATTNER findet bei Nebennierenrindeninsuffizienz die gleichen Verhältnisse. Das Herz wird röntgenologisch und autoptisch klein gefunden. MOEHLIG berichtet über ein verlängertes R-T-Intervall im Elektrokardiogramm.

Der Grundumsatz ist stets erniedrigt, die spezifisch-dynamische Wirkung häufig, aber nicht regelmäßig, vermindert. Die Kombination von starker Abmagerung mit erniedrigtem Grundumsatz ist sehr auffallend. Es liegt ein Minimalstoffwechsel vor, wie wir ihn bei schweren Kachexien anderer Ursachen auch kennen. Auch die meist erniedrigte Körpertemperatur weist auf die verminderte Verbrennungsintensität hin. Die Ursache dieser Grundumsatzverminderung beruht auf einem Mangel an thyreotropem Hormon. Die Injektion dieses Hormons ist bei SIMMONDS-Kranken in der Lage, den Grundumsatz zu heben und die spezifisch-dynamische Wirkung zu normalisieren.

Klinische Zeichen einer Störung der Nebenschilddrüse und des Pankreas sind seltener untersucht. KYLIN und BICKEL beobachteten mit 8 mg.-% etwas erniedrigten Blutkalkwert. Der Kalkgehalt des Skeletsystems bleibt normal. Über Zusammenhänge der Störungen des Kohlehydratstoffwechsels mit dem pankreatropen Hormon ist noch nichts bekannt. Die Harnmengen der Kranken sind auffallend klein, das Flüssigkeitsbedürfnis ist herabgesetzt. ZONDEK fand eine Wasserretention bei Belastung. Die spezifischen Gewichte des Harns sind meist sehr hoch. Störungen des Chlorstoffwechsels sind selten beobachtet. v. BERGMANN berichtet über eine herabgesetzte Diurese bei starkem Durst, doch bestanden in diesen Fällen gleichzeitig starke wässrige Stuhlentleerungen. Auch die Hautwasserabgabe ist entsprechend dem herabgesetzten Grundumsatz vermindert. Der Magen- und Darmtractus weist eine verminderte Peristaltik auf. Der Magen ist atonisch. Im Magensaft findet sich eine histaminempfindliche Achylie. Es besteht fast immer eine Obstipation. Auf abdominelle Beschwerden in Form von Leibschmerzen und schwersten Koliken, verbunden mit Erbrechen, hat insbesondere v. BERGMANN hingewiesen. Es kann das Bild einer Gallenkolik völlig vorgetäuscht werden (v. BERGMANN, BICKEL). Die Kenntnis dieser abdominellen Symptome ist wichtig, da sie häufig zu Fehldiagnosen und zur Laparotomie geführt haben.

Das Blutbild zeigt eine sekundäre Anämie, die hohe Grade annehmen kann (LUCACER, 1,6 Mill. Erythrocyten). Im Ausstrich finden sich eine Eosinophilie und eine Lymphocytose. Die Senkungsreaktion ist vermindert.

Sehr charakteristisch und diagnostisch von großer Bedeutung sind die Änderungen an Haut, Haaren, Zähnen und Nägeln. Die Haut wird dünn und atrophisch, ist im Beginn häufig etwas gedunsen, später mehr trocken und runzelig. Die Hautfarbe ist blaß und weist häufig Pigmentation von gelbbraunlicher Beschaffenheit und mitunter fleckiger Anordnung, insbesondere im Gesicht, auf. Die Extremitäten sind kühl und leicht cyanotisch. Die Zähne werden in verstärktem Maße cariös und fallen mitunter vollständig aus. Man hat dies auf den Schwund des Processus alveolaris zurückgeführt. Die Nägel werden brüchig und rissig. Die Haare gehen in Büscheln aus. Auch bei Frauen ist eine Glatzenbildung nicht selten. Die Sekundärbehaarung fehlt völlig. Die Kranken sehen um viele Jahre älter aus als ihrem Alter entspricht.

Die subjektiven Empfindungen bestehen in erster Linie in der allgemeinen Mattigkeit und Müdigkeit. Der Schlaf ist zuweilen gestört, zuweilen besteht erhöhtes Schlafbedürfnis bis zur Schlafsucht (PRIEBRAM). Die Abmagerung fällt mehr der Umgebung auf, als daß sie die Kranken selbst beunruhigt. Die Appetitlosigkeit ist sehr stark. Es besteht ein direkter Widerwille gegen jede Nahrungsaufnahme, insbesondere gegen Fett. Eine erzwungene Ernährung führt häufig zu Erbrechen. An Schmerzzuständen sind die abdominellen Beschwerden bereits erwähnt. Klagen über Kopfschmerzen sind sehr häufig, auch wenn kein Tumor die Ursache des Zustandes darstellt.

Sehr wichtig sind die psychischen Änderungen. Die Kranken sind stumpf und träge oder auch hypersensibel. Selbstmordgedanken und gelegentlich depressive Psychosen, die sogar eine Anstaltsbehandlung erforderlich machen, kommen vor. Im Vordergrund steht jedoch auch in psychischer Hinsicht eine allgemeine Atonie. Die Kranken sind unlustig zu jeglicher Betätigung. Sie geben nur schwer und langsam Auskunft. Die Sprache ist monoton. Es sind auch Sprach- und Schriftstörungen beobachtet. Häufig vollziehen sich völlige Charakterumwandlungen mit Hervortreten kindlicher und hysterischer Züge. Letztere können das Bild derart beherrschen, daß auch der Arzt eine reine Hysterie für vorliegend hält. Nicht selten wurden die Kranken aus diesem Grunde einer lang dauernden psychotherapeutischen Behandlung unterzogen (BICKEL).

Auch Anfälle hysterischer und epileptischer Natur kommen vor. Sie können durch eine Hypoglykämie ausgelöst werden (WILDER und KYLIN), sind jedoch, wie in den Beobachtungen von REICHE, MARESCH, HOCHSTETTER u. a., von echten epileptischen Anfällen kaum zu unterscheiden. Diese Anfälle können sogar tödlich enden (BRATTON). Es ist schwer zu sagen, wodurch diese Zustände ausgelöst werden, zumal wenn, wie in dem Fall von BRATTON, kein Tumor, sondern nur eine einfache Fibrose der Hypophyse vorliegt.

Wie bei allen hypophysären Erkrankungen wird man auch bei der SIMMONDS-Krankheit immer eine Röntgenaufnahme der Sella vornehmen müssen, da nicht selten ein Tumor das Krankheitsbild auslöst. Unter diesen Bedingungen kommen auch Opticusstörungen zur Beobachtung (AITKEN und RUSSELL). Im allgemeinen wird die Sella intakt gefunden. BOINE und HOET haben Knochenbrücken zwischen den Proc. clin. und Verkalkungen, die sie auf Cystenbildung bezogen, gefunden. Derartige Beobachtungen sind wichtige Hinweise, man wird ihnen aber keine allzu große diagnostische Bedeutung zusprechen.

Verschiedene Untersucher haben sich darum bemüht, die Diagnose des Krankheitsbildes durch Nachweis von Hypophysenhormonen im Harn zu stützen. So berichtet KYLIN über einen verminderten Gehalt des Harns an gonadotropem und BICKEL über einen an thyreotropem Hormon, nach dem Vorgehen von ARON untersucht. Doch ist es fraglich, ob es sich bei dieser Substanz wirklich um das thyreotrope Hormon handelt.

REYE erkennt als echte SIMMONDS-Krankheit nur solche Fälle an, in denen eine Erkrankung des Hypophysenvorderlappens das Primäre ist und trennt als symptomatische Formen diejenigen ab, in denen der Vorderlappen erst sekundär durch Tumoren zerstört wurde. Pathologisch-anatomisch ist eine derartige Trennung durchführbar, klinisch wird sie häufig auf Schwierigkeiten stoßen. Die Zerstörung der Hypophyse kann die Folge sein von Blutungen, Infarkten, Thrombosen, spezifischen und unspezifischen Entzündungsprozessen, Parasiten und Metastasen. Als Ursache der Blutungen spielen Traumen eine recht große Rolle. Diese können der Krankheitsentwicklung lange voraufgehen. Besonders interessant in dieser Hinsicht ist ein Fall von BERBLINGER, in dem 1911 eine Depressionsfraktur des linken Scheitelbeines aufgetreten war und seit 1927 Zeichen einer SIMMONDSSchen Kachexie bestanden als Folge einer Blutung und reaktiver Entzündungsvorgänge in der Hypophyse. Diese bezieht BERBLINGER auf das 1911 erfolgte Trauma. Embolien sind von SIMMONDS als erste Ursache erkannt und später immer wieder gefunden worden, obwohl die Herkunft häufig nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann. REYE betont dem gegenüber die größere Häufigkeit thrombotischer Prozesse, insbesondere im Anschluß an Graviditäten. Die besondere Beanspruchung der Hypophyse in der Gravidität kann auch eine Involution der Hypophyse ohne anatomisches Substrat zur Folge haben (KAMINSKI). Tumoren führen zur SIMMONDS-Krankheit, wenn sie einen Druck auf die Hypophyse ausüben. Wie die Beobachtung von WEINSTEIN lehrt, kann unter diesen Bedingungen schon eine partielle Zerstörung der Hypophyse zur Krankheitsauslösung genügen. Die Atrophie des Vorderlappens als Folge von embolischen oder thrombotischen Prozessen ist die häufigste Ursache. Sie wurde von ÉTIENNE und ROBERT unter 40 Fällen 25mal gefunden.

In all diesen Fällen hat der zugrunde liegende Krankheitsprozeß eine mehr oder weniger vollständige Zerstörung des Hypophysenvorderlappens zur Folge. Es sind aber auch Fälle beobachtet, in denen bei völlig entwickeltem Krankheitsbild der Hypophysenvorderlappen intakt war. Als Ursache ergab sich z. B. in den Fällen von MERZ und Kiyono eine Cyste im Zwischenlappen. Es ist denkbar, daß die Unterbrechung zwischen der Hypophyse und den vegetativen Zentren die Krankheitsursache in diesen Fällen dargestellt hat, aber auch der Hirnprozeß als solcher kann kachektisierend wirken.



Die Krankheit stellt einen Unterfunktionszustand des Hypophysenvorderlappens dar. Die Gesamtgruppe der Vorderlappenhormone wird vermindert produziert. Ob der Hypofunktionszustand, wie es insbesondere REYE betont, ganz auf den Vorderlappen beschränkt ist, scheint etwas fraglich, da die Störungen der Motilität des Magen- und Darmtraktes und die Oligurie auch an solche des Hinterlappens denken lassen. Eine Unterfunktion des gesamten endokrinen Systems ist die Folge. Es ergibt sich eine pluriglanduläre Insuffizienz. In seiner Entstehung umstritten ist die Entwicklung der Kachexie. Im Tierversuch wird sie auch nach völliger Entfernung des Hypophysenvorderlappens meist vermißt. Bei ungenügender Technik und Verletzung des Zwischenhirns wurde sie in den ersten Versuchen einer Hypophysenentfernung hingegen beobachtet. Diese Beobachtung sowie die Tatsache, daß sich häufig bei rein cerebralen Prozessen ähnliche kachektische Zustände entwickeln können (CUSHING und HOET) läßt daran denken, daß für die Entwicklung der Kachexie eine Störung des Zwischenhirns verantwortlich gemacht werden muß.

**Verlauf und Prognose.** Der Verlauf der Erkrankung ist sehr wechselnd. Neben Fällen, die innerhalb weniger Monate unaufhaltsam zum Tode führen, gibt es Beobachtungen, in denen sich die Krankheitsdauer über 10—20 Jahre erstreckt. REICHE beobachtete einen Fall mit einer Krankheitsdauer von 44 Jahren. In jedem Stadium ist ein Stillstand, wie eine spontane Besserung möglich. Die Besserung kündigt sich durch einen Stillstand in dem Körpergewicht, wie durch Hebung des Allgemeinbefindens an. Im allgemeinen kann als Regel gelten, daß die Prognose schlecht ist, wenn die Kachexie, wie die allgemeine Hinfälligkeit sehr ausgesprochen vorhanden sind. Die Prognose der von REYE als sekundär bezeichneten Fälle hängt von der Entwicklung der Grundkrankheit ab. Ist die Grundkrankheit eine Lues, so läßt sie sich durch eine spezifische Behandlung weitgehend beeinflussen. v. BERGMANN beschrieb die postpubertalen Formen, die sich mit Vorliebe bei jungen Mädchen um das 20. Lebensjahr entwickeln und bei denen die Magersucht neben einer genitalen Dysfunktion das Bild beherrscht. Auch die postpuerale Magersucht H. CURSCHMANNs verdient in diesem Zusammenhang Erwähnung, da sie sicherlich nur graduell von der SIMMONDS-Krankheit verschieden ist. „Forme fruste“ beschrieben BOENHEIM sowie HEIMANN. Sie ermittelten in 25 Fällen sehr wechselnde Symptome mit teils normalem Grundumsatz und normaler Genitalfunktion. Die Prognose ist weiter abhängig von der Therapie und dem Zeitpunkt, an dem die Therapie einsetzt.

**Diagnose.** 1926 berichtete REYE darüber, daß in der gesamten Literatur bis zu diesem Zeitpunkt erst 8 in vivo diagnostizierte Fälle niedergelegt waren. Der Grund dafür liegt weniger in der schweren Diagnostizierbarkeit, sondern darin, daß das Krankheitsbild relativ wenig bekannt ist. Die kardinalen Symptome fortschreitender Abmagerung kombiniert mit genitalen Störungen, erniedrigtem Grundumsatz, körperlicher Hinfälligkeit, psychischen Störungen, Appetitlosigkeit und evtl. abdominellen Beschwerden gestatten in ausgeprägten Fällen ohne Schwierigkeit die Diagnose. Diese Symptome fehlen auch in beginnenden Fällen nicht, doch ist der Grad ihrer Ausbildung verschieden. Es kann dieses oder jenes Symptom, wie die allgemeine Hinfälligkeit, die abdominellen Beschwerden, die psychischen Störungen oder der erniedrigte Grundumsatz so im Vordergrund stehen, daß die richtige Diagnose verkannt wird. So sind Verwechslungen mit Myxödem, abdominellen Erkrankungen, hysterischen Zuständen oder echten Psychosen durchaus möglich. Hat sich bereits ein Zustand der Kachexie entwickelt, so ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Zuständen dieser Art notwendig. In diesem Krankheitsstadium sind Verwechslungen mit allen chronischen Krankheiten,

die zur Kachexie führen, möglich. Die Diagnose der SIMMONDS-Krankheit läßt sich in diesen Fällen nur per exclusionem stellen, indem eine sorgfältige klinische Untersuchung die anderen in Frage kommenden Ursachen ausschließt. Schwierig kann auch die Abgrenzung gegenüber der ADDISONschen Krankheit sein. Adynamie, erniedrigter Blutdruck und allgemeine Hinfälligkeit sind beiden Krankheiten eigen. Die Pigmentierungen in der besonderen Anordnung (Schleimhäute!) charakterisieren die ADDISONsche Krankheit. Der erniedrigte Grundumsatz ist für die SIMMONDSSche Krankheit charakteristischer. Die Abgrenzung gegenüber dem Myxödem dürfte im allgemeinen nicht schwer sein. REICHE hat einen Fall beschrieben, in dem myxödematöse Symptome stark im Vordergrund standen und auch SAINTON und Mitarbeiter erwähnen eine ähnliche Beobachtung. Die pluriglanduläre Insuffizienz FALTAS läßt sich klinisch sehr schwer abgrenzen. FALTA betont, daß bei diesen Kranken die Insuffizienz des gesamten endokrinen Systems noch mehr im Vordergrund steht und myxödematöse Züge das Krankheitsbild beherrschen. Klinisch wird trotzdem die Abtrennung häufig nicht möglich sein, wie auch KYLIN betont. Bei diesen mitunter großen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten ist es häufig notwendig, die Diagnose erst ex juvantibus zu stellen (HERMANN). Spricht eine Kachexie auf Hypophysenvorderlappentherapie an, so ist es eine SIMMONDSSche.

**Therapie.** Die spezifische Organtherapie ist bereits im allgemeinen Teil besprochen. Hier sei nur hervorgehoben, daß diese vielfach mit Erfolg mit einer Hormontherapie anderer Drüsen kombiniert worden ist. Man wird sich in der Wahl dieser zusätzlichen Behandlung nach dem jeweiligen klinischen Bild richten. In Frage kommt eine Behandlung mit Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Keimdrüsenhormonen. Die von FALTA empfohlene Insulintherapie kann mit Vorsicht durchgeführt werden unter gleichzeitiger Gabe von Zucker, um hypoglykämische Zustände zu vermeiden. Unterstützend wirken allgemein roborierende Maßnahmen. v. BERGMANN empfiehlt Aufenthalt im Hochgebirge, doch ist diese Behandlung nur indiziert, wenn der Zustand der allgemeinen Erschöpfung nicht zu hochgradig ist und die spezifische Hormontherapie bereits Erfolge zeigt. Der Erfolg der Behandlung kündigt sich relativ rasch an durch eine Besserung des Allgemeinbefindens. Die Gewichtsabnahme macht einem Stillstand Platz um nach Ablauf einiger Wochen in einen Anstieg überzugehen. Zur Kontrolle des therapeutischen Erfolges empfiehlt sich die Verfolgung des Grundumsatzes. Die Sexualstörungen, insbesondere die Menstruationsstörungen der Frau, schwinden meist nur langsam. In solchen Fällen sind Schwangerenarnpräparate oder auch Follikulininjektionen zu empfehlen.

## Literatur.

### *Anatomie der Hypophyse.*

ANDREIS, N.: Arch. ital. Anat. e Istol. pat. **6**, 44 (1935). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **82**, 676 (1935). — ASCHOFF, L.: Beitr. path. Anat. **84**, 272 (1930).

BASIR, M. A. and D. V. S. REDDY: J. of Anat. **66**, 387 (1932). — Indian J. med. Res. **22**, 21 (1934). — BENDA, C.: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1, S. 867. Leipzig 1932. — BENOIT, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 1326 (1935). — BERBLINGER, W.: Frankf. Z. Path. **35**, 497 (1927). — Verh. dtsch. Ges. Path., 22. Tagg Danzig **1927**, 191. — Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Leipzig 1932. — Endokrinol. **14**, 73 (1934). — BERBLINGER, W. u. A. BURGDORF: Endokrinol. **15**, 381 (1935). — BIEDL, A.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. 1930. — BISSONETTE, T. A.: Anat. Rec. **63**, 159 (1935).

CAJAL, V. R.: Anat. Soc. espan. de Histor. natur. Soc. Vol. 3. 1894. — CAMERON, G. R.: Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. **1929**, H. 22, 829. — COLLIN, R.: Rev. franç. Endocrin. **4**, 241 (1926). — La Neurocrinie Hypophysaire. Étude histophysiologique du complexe tubero-infundibulo-pituitaire. Paris: G. Doin & Cie 1928. — C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 853 (1929). —

- Ann. de Physiol. **10**, 953 (1934). — CUSHING, H.: Amer. J. Path. **5**, 539 (1933); **10**, 145 (1934). — CUSHING, H. and GOETSCH: Amer. J. Physiol. **27**, 60 (1910).
- DANDY, W. E.: Amer. J. Anat. **15**, 333 (1913/14). — DELEONARDI, St.: Arch. f. exper. Path. **180**, 135 (1936).
- EDINGER: Arch. mikrosk. Anat. **78**, 496 (1911). — Bau des nervösen Zentralorgans. Bd. 1. 1921. — ERDHEIM, J.: Wien. med. Wschr. **1924 I**, 426. — Erg. Path. **21**, 482 (1926). — ERDHEIM, J. u. E. STUME: Beitr. path. Anat. **46**, 1 (1909). — ERHARDT: Klin. Wschr. **1929 II**, 2330.
- FLESCH, M.: Verh. 57. naturforsch. Verslg Magdeburg **1884**. — FRANK, R. F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 311 (1935). — C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 411 (1935). — FRIDGOOD, H. B. and G. PINCUS: Endocrinology **19**, 710 (1935).
- GAGEL, O. u. W. MAHONEY: Z. Neur. **148**, 272 (1933). — GAUPP, R. jr.: Z. Neur. **154**, 314 (1935). — GRELING, E. M. and M. R. LEWIS: Amer. J. Physiol. **113**, 534 (1935). — GREYING, R.: Graefes Arch. **115**, 523 (1925). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **89**, 179 (1926). — GUZZETTI, P.: Sperimentale **80**, 663 (1926).
- HABERFELD, W.: Beitr. path. Anat. **46**, 133 (1909). — HERRING, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. **1**, 121 (1908). — HOCHSTETTER, F.: Die Entwicklung des Hirnanhangs. Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. Bd. 2. 2. Wien u. Leipzig: Franz Deuticke 1924. — HOFF, H. u. P. WERMER: Arch. f. exper. Path. **133**, 97 (1928).
- JORES, A.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1713. — JORES, A. u. O. GLOGENER: Z. exper. Med. **91**, 91 (1933).
- KAREY, CL.: Virchows Arch. **152**, 734 (1924). — KARPLUS, J. P. u. O. PEZCENIK: Pflügers Arch. **225**, 654 (1930); **232**, 402 (1933). — KOHN, A.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1, S. 28. 1930. — KRAUS, E. J.: Virchows Arch. **218** (1914). — HENKE-LUBARSCHE Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 8. 1926. — Beitr. path. Anat. **58** (1914); **78**, 495 (1927). — KYLIN, E.: Klin. Wschr. **1935 I**, 347.
- LUSCHKA: Der Hirnanhang und die Steißdrüse. Berlin 1860.
- MARBURG: Endokrinol. **5**, 198 (1929). — McLEAN: Endocrinology **12**, 467 (1928). — MIURA: Pflügers Arch. **207**, 76 (1925).
- PEREMESCHKO: Virchows Arch. **38**, 329 (1867). — PETER, K.: Handbuch der Anatomie des Kindes. Bd. 201, S. 795. München: J. F. Bergmann 1936. — PETERS, G.: Z. Neur. **154**, 331 (1935). — PIETSCH, K. Z.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **22**, 227 (1930). — PINES, J. L.: Z. Neur. **100**, 121 (1926). — J. of Psychiatr. **32**, 80 (1925); **107**, 507 (1927). — PLAUT, A.: Anat. Anz. **68**, 408 (1930). — POPA, G.: Vol. jubilaire en l'honneur de PARHON, 1934, p. 450. — POPA, G. and M. FIELDING: J. of Anat. **67**, 227 (1923). — Lancet **1930 II**, 238.
- RAAB, W.: Klin. Wschr. **1934 I**, 281. — RASMUSSEN, A. T.: Endocrinology **12**, 129 (1928). — RODEWALD, W.: Z. vergl. Physiol. **21**, 767 (1935). — ROTH, A.: Zbl. Path. **54**, 234 (1932). — ROUSSY, G. et M. MOSINGER: Presse méd. **1936 II**, 1521.
- SCHARRE, E.: Z. Neur. **145**, 462 (1933); **148**, 766 (1933). — Frankf. Z. Path. **47**, 134 (1934). — SCHITTENHELM, A. u. B. EISLER: Z. exper. Med. **95**, 121 (1935). — SCHÖNING, A.: Frankf. Z. Path. **34**, 482 (1926). — SCHÜRMEYER, A.: Klin. Wschr. **1926 II**, 2311. — SCRIBA: Virchows Arch. **297**, 221 (1936). — SEVERINGHAUS: Anat. Rec. **53**, 1 (1932). — Soós, J. v.: Frankf. Z. Path. **47**, 82 (1934). — STENGEL, E.: Arb. neur. Inst. Wien **28**, 25 (1926).
- TRENDELENBURG: Klin. Wschr. **1924 I**, 777.
- WISLOCKI, G. B. and L. S. KING: Amer. J. Anat. **58**, 421 (1936). — WOLFE, J. M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 812 (1934); **32**, 184, 214 (1934). — Amer. J. Anat. **55**, 363 (1934).
- ZANDER: Dtsch. med. Wschr. **1897 I**, 13.
- Zusammenfassende Darstellung bei BENDA, BERBLINGER, KOHN und PETER.

### *Physiologie der Hypophyse.*

- ABEL: J. of Pharmacol. **40**, 139 (1930). — ANDERSON, E. and W. HAYMAKER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 313 (1935). — ASCHNER, B.: Pflügers Arch. **146**, 1 (1912). — Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, 1, S. 277. Leipzig: Curt Kabitzsch 1929.
- BAUER, I.: Klin. Wschr. **1933 II**, 1553. — BERBLINGER, W.: Allgemeiner Teil der Inkretologie. Handbuch der Gynäkologie, Bd. 9, S. 1. München 1936. — BIEDL, A.: Innere Sekretion, 3. Aufl., Bd. 2, S. 116. 1916. — BÖTTGER, G.: Klin. Wschr. **1936 I**, 73.
- COLLIN, R.: Rev. franç. Endocrin. **4**, 214 (1926). — COLLIP, J. B.: Ann. int. Med. **8**, 10 (1934); **9**, 150 (1935). — CUSHING, H.: Quart. J. exper. Physiol. **2**, 389 (1909). — Pituitary Body, Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. London 1932. — Amer. J. Path. **9**, 539 (1933).
- DALE: Zit. nach TRENDLENBURG. — DU SHANE, G. P., W. T. LEVINE, G. A. PFEIFFER and E. WITSCHI: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 339 (1935).
- EICHBAUM, F. u. V. KINDERMANN: Z. Immunforsch. **86**, 284 (1935).
- FRÄNKEL-HOCHWART: Zit. nach TRENDLENBURG.



GAUPP, R.: Z. Neur. **154**, 314 (1935). — GELING, E. M. and M. R. LEWIS: Amer. J. Physiol. **113**, 534 (1935).

HELLER, H. u. G. KUSUNOKI: Arch. f. exper. Path. **173**, 301 (1933). — HOHLWEG, H. u. R. JUNKMANN: Klin. Wschr. **1932 I**, 321. — HORSLEY: Zit. nach ASCHNER.

JORES, A.: Klin. Wschr. **1933 II**, 1599. — JORES, A. u. R. G. CAESAR: Pflügers Arch. **253**, 724 (1935). — JORES, A. u. GLOGENER: Siehe Anatomie der Hypophyse. — JORES, A. u. E. W. LEUSSEN: Endokrinol. **12**, 90 (1933). — JORES, A. u. G. WILL: Z. exper. Med. **94**, 389 (1934).

KAMM, O., T. B. ALDRICH, I. W. GROTE, L. W. ROWE and E. P. BUGBEE: J. amer. chem. Soc. **50**, 573 (1928).

LÖSER, A., H. A. KREBS u. H. EITEL: Siehe Hypophyse und Schilddrüse.

MAGNUS u. SCHÄFER: Zit. nach TRENDELENBURG. — MARIE, PIERRE: Siehe Akromegalie. — MARTINS, T.: C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 735 (1935). — MARINE, D. and S. H. ROSEN: Amer. J. Physiol. **107**, 677 (1934).

OTT u. SCOTT: Zit. nach TRENDELENBURG.

PETERS, G.: Z. Neur. **154**, 331 (1935).

ROTH: Siehe Anatomie der Hypophyse.

SATO, G.: Arch. f. exper. Path. **131**, 45 (1927). — SCHÄFER u. OLIVER: Zit. nach TRENDELENBURG. — SCHARRE, E.: Z. Neur. **145**, 462 (1933). — Frankf. Z. Path. **47**, 134 (1934). — SCHARRE, E. u. R. GAUPP: Z. Neur. **148**, 766 (1933). — SIMMONDS: Siehe SIMMONDSsche Krankheit. — SMITH, P. E.: Amer. J. Anat. **45**, 205 (1930). — STEHLE, R. L.: J. of biol. Chem. **102**, 573 (1933). — SUNDER-PLESSMANN, P.: Dtsch. Z. Chir. **245**, 756 (1935).

TRENDELENBURG, P.: Klin. Wschr. **1928 II**. — Die Hormone. Berlin: Julius Springer 1929. — TWOMBLY: Endocrinology **20**, 311 (1936).

ZONDEK, B. u. H. KROHN: Klin. Wschr. **1932 I**, 405, 849, 1293.

Zusammenfassende Darstellung bei ASCHNER, BERBLINGER, CUSHING, TRENDELENBURG.

## Regulationsstörungen des Stoffwechsels.

### a) Störungen des Wachstums.

ASCHNER, B.: Siehe Physiologie.

BATES, R. W., T. LEANES and O. RIDDLE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 446 (1935). — BRISSON: Siehe Arachnodactylie. — BRUGSCH: Siehe Akromikrie.

ERDHEIM, J.: Beitr. path. Anat. **62**, 302 (1916). — Virchows Arch. **281**, 197 (1931). — Fortschr. Röntgenstr. **52**, 234 (1935). — EVANS, H. M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 857 (1932); **30**, 1370 (1933). — EVANS, H. M., K. MEYER and M. E. SIMPSON: The Growth and Gonad-Stimulating Hormones of the Anterior Hypophysis. California 1933.

FALTA: Siehe Akromegalie.

GAEBLER, J.: J. of exper. Med. **57**, 349 (1933).

KEMP, T.: Klin. Wschr. **1934 II**, 1854.

LONG, S. A. and H. M. EVANS: Anat. Rec. **21**, 62 (1921); **23**, 19 (1922).

MARBURG, O.: Med. Klin. **1929 II**, 1457. — MARGITAY-BECHT, E. u. L. BINDER: Arch. f. exper. Path. **175**, 353 (1934).

NILSON, H. W. and L. S. PALMER: Amer. J. Physiol. **111**, 341 (1935).

PUTNAM, P. C., E. B. BENEDICT and H. M. TEEL: Amer. J. Path. **4**, 545 (1928). — Arch. Surg. **18**, 1708 (1929).

REISS, M., L. SCHWARZ u. M. F. FLEISCHMANN: Endokrinol. **17**, 167 (1936).

SCHÄFFER, N. R. u. M. LEE: J. of biol. Chem. **108**, 355 (1935). — SCHILLING: Siehe Arachnodactylie. — SILBERBERG, M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1423 (1935).

TARGOW, A. M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1126 (1933).

Zusammenfassende Darstellung bei ERDHEIM und EVANS und Mitarbeiter.

### b) Störungen des Kohlehydratstoffwechsels.

ANSELMINO, K. J., L. HEROLD u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1933 II**, 1245. — ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Arch. f. exper. Path. **179**, 113 (1935).

BIERRING: Bull. Histol. appl. **11**, 297 (1934). — BORCHARDT: Z. klin. Med. **66**, 332, (1908). — BRUGSCH: Z. exper. Path. **18**, 269 (1916).

CORKILL, A. B., H. P. MARKS and W. E. WHITE: J. of Physiol. **80**, 193 (1933). — CUSHING: Siehe Akromegalie.

DAWSON, D. I. u. A. MILNE: Quart. J. exper. Physiol. **25**, 69 (1935).

ELLSWORTH, H. C.: J. of Pharmacol. **53**, 377 (1935).

FASOLD, H.: Z. exper. Med. **92**, 63 (1933).

HERTZ, W.: Z. Kinderheilk. **57**, 525 (1935). — HILDEBRAND, K. H.: Münch. med. Wschr. **1935 I**, 692. — HÖGLER, F. u. F. ZELL: Wien. Arch. inn. Med. **27**, 141 (1935). — HOLDEN,

R. F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 773 (1934). — HOUSSAY, B. A.: Klin. Wschr. **1933 I**, 773. — HOUSSAY, B. A. and H. BIASOTTI: Endocrinology **15**, 511 (1931). — HOUSSAY, B. A., H. BIASOTTI et C. T. RIETTI: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 479 (1932); **115**, 327 (1934). — HOUSSAY, B. A. et L. F. LOLOIR: C. r. Soc. Biol. Paris **210**, 670 (1935). — HOUSSAY, B. A. et PONTIK: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 940 (1929).

IMRIE, C. G.: J. of Physiol. **67**, 264 (1929).

KYLIN: Siehe SIMMONDSche Krankheit.

LICHTWITZ, L.: Verh. 42. Kongr. inn. Med. **1930**, 35. — LONG, C. N. and F. O. LUKENS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 743 (1935). — LUCKE, H.: Erg. inn. Med. **46**, 94 (1934).

MAGENTA, M. A.: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 428 (1929). — MAGENTA, M. A. et HOUSSAY: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 429 (1929). — MAHONEY, W.: J. of Physiol. **109**, 475 (1934). —

MAINZER, F.: Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 546.

NOORDEN, v.: Med. Klin. **1933 I**, 39, 78.

OPPENHEIMER, A.: Klin. Wschr. **1930 II**, 2202.

THADDEA, S. u. A. WALY: Arch. f. exper. Path. **172**, 535 (1933). — THOMPSON u. CUSHING: Siehe Morbus Cushing.

ULRICH: Arch. int. Med. **41**, 875 (1928).

ZUNZ, E. et J. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 1174 (1935).

Zusammenfassende Darstellungen bei ANSELMINO und HOFFMANN, HOUSSAY, LUCKE.

### c) Störungen des Fettstoffwechsels.

ANDERSON: Zit. nach FALTA. — ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 2380, 2383. — Wien. Arch. **28**, 117 (1935). — Endokrinol. **17** (1936). — ANSELMINO, K. J., F. HOFFMANN u. G. EFFKEMANN: Z. exper. Med. **96**, 209 (1935).

BABINSKI: Zit. nach FALTA. — BEST, C. H. and J. CAMPBELL: J. of Physiol. **86**, 190 (1936). — BLACK, P. T.: J. of Physiol. **84**, 15 (1935). — BLACK, P. T., J. B. COLLIP and D. THOMSON: J. of Physiol. **82**, 385 (1934). — BORCHARDT, L.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 68. — BORRUSO, G.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1746. — Policlinico, sez. med. **34**, 125 (1936). — BURN, J. H. and W. LING: J. of Physiol. **69** (Proc. physiol. Soc. p. 19) (1930).

COOPE, R. and E. N. CHAMBERLAIN: J. of Physiol. **60**, 69 (1925).

DEUEL, H.: J. of Biol. Chem. **105**, 19 (1934). — DYKE, H. B. VAN: Clin. J. Physiol. **9**, 69 (1935).

FALTA, W.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, 2, S. 1198. Berlin: Julius Springer 1927.

GOLDZIEHER, M. A. and M. B. GORDON: Endocrinology **17**, 569 (1933). — GOLDZIEHER, M. A., J. SHERMAN and B. B. ALPERSTEIN: Endocrinology **18**, 505 (1934). — GOTTLIEB u. RAAB: Siehe Dystrophia adip. gen.

JUNKMANN, W. u. SCHÖLLER: Klin. Wschr. **1932 II**, 1176.

KRAUS, E. J.: Klin. Wschr. **1932 II**, 1311.

LEINER, G.: Z. exper. Med. **94**, 84 (1934). — LUCKE, H.: Klin. Wschr. **1932 II**, 1678.

MAGISTRIS, H.: Endokrinol. **11**, 172 (1932).

PAAS, H. R.: Arch. orthop. Chir. **35**, 652 (1935).

RAAB, W.: Z. exper. Med. **94**, 284 (1934). — Klin. Wschr. **1934 I**, 281. — RAAB, W. u. E. KERSCHBAUM: Z. exper. Med. **90**, 729 (1933).

SALUS, F.: Med. Klin. **1934 II**, 1160. — STEPPHUN, O.: Wien. Arch. inn. Med. **26**, 87 (1934).

UHTHOFF: Zit. nach FALTA.

ZEYNEK, E.: Frankf. Z. Path. **44**, 387 (1933).

Zusammenfassende Darstellung bei RAAB.

### d) Wasserhaushalt.

ADLERSEBERG, D. u. A. PERUTZ: Klin. Wschr. **1930 I**, 1165. — Wien. klin. Wschr. **1932 II**, 1246. — ASCHOFF, L.: Beitr. path. Anat. **84**, 272 (1930).

BAUER, I.: Innere Sekretion. Berlin-Wien 1927. — Klin. Wschr. **1926 II**, 1306. — BAUER, I. u. B. ASCHNER: Wien. Arch. inn. Med. **1**, 297 (1920). — Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 270 (1922). — Z. exper. Med. **27**, 191 (1922). — BENTZ, W., H. MARX u. K. SCHNEIDER: Arch. f. exper. Path. **175**, 165 (1934). — BIGGART, I. H.: Brain **58**, 86 (1935). — Edinburgh med. J., N. s. **43**, 417 (1936). — BÖTTGER, G.: Klin. Wschr. **1936 I**, 73. — BOURQUIN: J. amer. Physiol. **79**, 362 (1927); **83**, 125 (1927); **85**, 354 (1928); **88**, 519 (1929); **96**, 66 (1931). — BURGESS, HARVEY and MARSHALL: J. of Pharmacol. **49**, 237 (1933). — BUSCHKE, F.: Arch. f. exper. Path. **136**, 43, 52, 63 (1928).

CAMUS u. ROUSSY: C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 483, 628 (1913); **76**, 299 (1914). — CURSCHMANN, H.: Med. Welt **1936 I**, 550. — CUSHING, H.: Siehe Physiologie.

DEPISCH u. F. HÖGLER: Wien. Arch. inn. Med. **13**, 509 (1927). — DOWNES, H. R. and L. RICHARDS: J. of biol. Chem. **110**, 81 (1935).

FEE: J. of Physiol. **68**, 39, 305 (1929). — FISCHER, C., W. INGRAM u. W. R. HARE: Anat. Rec. **63**, 29 (1935). — FRANK, E.: Klin. Wschr. **1924 I**, 847. — Med. Klinik **1929 I**, 699. — FROMHERZ, W. H.: Arch. f. exper. Path. **100**, 1 (1923); **112**, 359 (1926).

GERSH, J.: J. of Pharmacol. **52**, 231 (1934). — GLAUBACH, S. u. H. MOLITOR: Arch. f. exper. Path. **166**, 243 (1932). — GODLOWSKI, Z.: Arch. f. exper. Path. **156**, 85 (1930). — GOLLWITZER-MEYER, KL.: Z. exper. Med. **46**, 15 (1925). — GOLLWITZER-MEYER, KL. u. RABE: Z. exper. Med. **53**, 525 (1926); **62**, 97 (1926). — GRASSHEIM, R.: Klin. Wschr. **1932 II**, 1257. — GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. **140**, 205 (1929). — GRÜNTAL: Z. Neur. **120**, 157 (1929).

HANN, v.: Frankf. Z. Path. **21**, (1918). — HAUPTFELD, R.: Klin. Wschr. **1934 I**, 839. — HECHT: Z. klin. Med. **90**, 126 (1920). — HÖGLER, F. u. F. ZELL: Klin. Wschr. **1933 II**, 1719. — HOFF, H. u. P. WERMER: Arch. f. exper. Path. **133**, 97 (1928). — HOUSSAY, B. A. et RUBIO: C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 315, 358 (1923).

INGRAM, W. R., C. W. FISCHER and S. W. RANSON: Arch. int. Med. **57**, 1067 (1936). — ISAAC u. SIEGEL: Klin. Wschr. **1929 II**, 1700.

JANSEN, S.: Arch. f. exper. Path. **135**, 1 (1928). — Klin. Wschr. **1928 II**, 1680. — JANSSEN u. REIN: Arch. f. exper. Path. **128**, 107 (1928). — JANOSKY: Z. klin. Med. **103**, 714 (1926). — JORES, A.: Erg. inn. Med. **48**, 574 (1935). — JUNGMANN, P.: Klin. Wschr. **1922 II**, 1546.

KAMM: Siehe Physiologie. — KARLICK: Z. exper. Med. **61**, 5 (1928). — KISCH, F.: Klin. Wschr. **1924 I**, 1661; **1927 I**, 1085. — KLEIN, O.: Med. Klinik. **1930 II**, 1356. — KOSTER, S. u. A. GEESINK: Pflügers Arch. **222**, 293 (1929). — KUNSTMANN: Arch. f. exper. Path. **170**, 701 (1933).

LABBÉ, VIOLE et AZÉRAD: Presse méd. **1926 I**, 529. — LESCHKE, E.: Ann. Méd. **33**, 261, 329 (1933). — LICHTWITZ, L.: Klinische Chemie. Berlin: Julius Springer 1930.

MAHONEY, W. u. D. SHEEHAN: Brain **59**, 61 (1936). — MAINZER, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **169**, 1 (1930). — Arch. f. exper. Path. **160**, 461 (1931). — MARSHALL: J. of Pharmacol. **49**, 237 (1933). — MARX, H.: Der Wasserhaushalt. Berlin: Julius Springer 1935. — Dtsch. Arch. klin. Med. **158**, 149 (1928). — Klin. Wschr. **1930 II**, 2384; **1933 I**, 689. — MCINTYRE, A. R. u. R. F. SIEVERS: J. of Pharmacol. **49**, 229 (1933). — Amer. J. Physiol. **106**, 505 (1933). — MÉHES u. H. MOLITOR: Arch. f. exper. Path. **127**, 319 (1924). — MEYER, E.: Siehe Diabetes insipidus. — Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von MOHR-STAEHELIN, Bd. 4, I, S. 1014. Berlin 1926. — MEYER, E. u. R. MEYER-BISCH: Z. klin. Med. **96**, 469 (1923). — Klin. Wschr. **1924 II**, 1796. — MEYER-BISCH, R.: Erg. inn. Med. **32**, 271 (1927). — Klin. Wschr. **1925 I**, 588. — MIURA: Arch. f. exper. Path. **107**, 1 (1925). — MODRAKOWSKY u. HALTER: Z. exper. Path. **70**, 331 (1919). — MOLITOR, H. u. E. P. PICK: Arch. f. exper. Path. **101**, 167 (1924); **107**, 180, 185 (1925); **112**, 112 (1926); **113**, 171 (1926); **186**, 130 (1927).

OEHME, C.: Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 261 (1918). — Arch. f. exper. Path. **83**, 301 (1921). — Erg. inn. Med. **30**, 1 (1926). — OEHME, C. u. M. OEHME: Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 261 (1918).

PARHON: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 768 (1933). — POULSSON, L. T.: Z. exper. Med. **71**, 577 (1930); **72**, 232 (1930).

RAAB, W.: Münch. med. Wschr. **1928 II**, 2207. — Wien. Arch. inn. Med. **17**, 472 (1929). — RENGIER, A.: Z. exper. Path. u. Ther. **18**, 139 (1916). — RICHTER, A. P.: Amer. J. Physiol. **110**, 439 (1934); **112**, 481 (1935). — ROBOZ, P.: Erg. inn. Med. **48**, 470 (1935). — RUSCHKE, F.: Arch. f. exper. Path. **136**, 43, 52, 63 (1928).

SAMAAN, A.: J. of Physiol. **84**, 54 (1935); **85**, 37 (1935). — SATO, G.: Arch. f. exper. Path. **131**, 45 (1927). — SCHÄFER, E. A.: Proc. roy. Soc. B **81**, 442 (1909). — SCHMIDT, R.: Med. Klinik. **1911 II**, 1883. — SILBERMANN, M.: Arch. f. exper. Path. **167**, 573 (1933); **168**, 232. — STAEMMLER, M.: Erg. Path. **26**, 59 (1932). — STARLING u. E. B. VERNEY: Proc. roy. Soc. B **97**, 321 (1925). — STEHLE: Siehe Physiologie. — Amer. J. Physiol. **79**, 289 (1927).

TANNAUSER, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — TRENDELENBURG, P.: Klin. Wschr. **1928 II**, 1679. — TROUSSEAU: Zit. nach I. BAUER.

UNDERHILL u. PACK: Amer. J. Physiol. **66**, 520 (1923). — UNNA, K. u. L. WALTERS-KIRCHEN: Arch. f. exper. Path. **178**, 639 (1935).

VEIL, W. H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **112**, 504 (1913); **113**, 226 (1914). — Erg. inn. Med. **23**, 648 (1923). — Siehe auch Diabetes insipidus. — VERNEY, E. B.: Lancet **1929 I**, 225, 539.

WARNER, F. J.: J. nerv. Dis. **73**, 375 (1931). — WEINBERG, S. G. u. H. MARX: Arch. f. exper. Path. **176**, 291 (1934).

Zusammenfassende Darstellung bei BAUER, MARX, MEYER, ROBOZ und VEIL.

### *e) Eiweißstoffwechsel.*

ARTUNDO, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 139 (1931). — ASCHNER, B.: Pflügers Arch. **146**, 1 (1912). — AYRES, G. B. u. M. LEE: Amer. J. Physiol. **116**, 2 (1936).



BERNHARDT, R.: Z. klin. Med. **94**, 149 (1924). — Klin. Wschr. **1930 I**, 399. — BRAIER, B.: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1195 (1931); **114**, 80, 1209 (1933); **119**, 881 (1935). — BRÜTT, H. u. W. KNIPPING: Erg. Chir. **21**, 2 (1928). — BUTTU, G. D. u. G. DE FLORA: Festschrift MARINESCO, 1933. S. 147. Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **71**, 759 (1933).

CUSHING, H.: Siehe Morbus Cushing.

FALTA, W. u. F. HÖGLER: Klin. Wschr. **1930 II**, 1807. — FLORA, G. DE: Riforma med. **1933**, 1807. — FULTON, M. and H. CUSHING: Arch. int. Med. **50**, 649 (1932).

GAEBLER, O.: J. of exper. Med. **57**, 349 (1933). — GOLDZIEHER, M. A. and M. B. GORDON: Endocrinology **17**, 569 (1933).

HERZFELD, E. u. A. FRIEDER: Z. physik. Ther. **31**, 149 (1928). — HOUSSAY, B. A.: Klin. Wschr. **1932 II**, 1529. — HOUSSAY, B. A. et A. BIASOTTI: Arch. internat. Pharmacodynamie **37**, 250 (1930).

KESTNER, O., R. LIEBESCHÜTZ-PLAUT u. H. SCHADOW: Klin. Wschr. **1926 II**, 1646. — KNIPPING, H. W.: Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 12.

LICHTWITZ, L.: Klin. Wschr. **1925 I**, 1189. — LIEBESNY, P.: Biochem. Z. **144**, 308 (1924).

NOTHHAAS, R. u. H. NEVER: Pflügers Arch. **221**, 763 (1929).

PAGANI, P.: Riv. Clin. med. **35**, 338 (1934). — PETERS, J. TH.: Klin. Wschr. **1930 I**, 1219. — PULAY, E.: Z. klin. Med. **127**, 347 (1934).

SCHIRE, J. u. H. ZWARENSTEIN: Biochem. Z. **27**, 1337 (1933). — SYLLA, A.: Z. klin. Med. **127**, 396 (1934).

Zusammenfassende Darstellung bei HOUSSAY.

#### f) Mineralstoffwechsel.

BUCHEM, v.: Siehe Morbus Cushing.

CANNAVÓ, L. u. R. BENINATO: Endokrinol. **15**, 389 (1935). — CUSHING: Siehe Morbus Cushing.

DELL'ACQUA, G.: Z. exper. Med. **96**, 357 (1935).

GAMIN: Siehe Morbus Cushing. — GERSCHMANN, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 494 (1931).

HILDEBRAND: Siehe Morbus Cushing. — HOFFMANN, FR. u. K. J. ANSELMINO: Klin. Wschr. **1933 II**, 1944; **1934 I**, 44. — HOUSSAY, B. u. R. SAMMARTINO: Beitr. path. Anat. **93**, 405 (1934).

KYLIN, E. u. H. ELMQUIST: Acta med. scand. (Stockh.) **88**, 507 (1936).

MARENZI, A. D. u. R. GERSCHMANN: C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 488 (1935). — McINTYRE, A. R.: J. of Pharmacol. **49**, 229 (1933). — Amer. J. Physiol. **106**, 505 (1933).

NISHIDA, S.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. **8**, 83 (1934). — NITZESCU, I. u. BENETATO: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1359 (1930).

RUTISHAUSER: Siehe Morbus Cushing.

SCRIVER u. BIYAN: Siehe Akromegalie. — SEILNACHT, O.: Die Wirkung des Melanophorenhormons auf den Serunkalkspiegel des Blutes. Diss. Rostock 1935. — SHAPIRO, H. A.: Quart. J. Pharmacy **7**, 223 (1934).

ZWARENSTEIN, H.: Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. **9**, 299 (1934).

### Regulationsstörungen des abhängigen endokrinen Systems.

#### a) Keimdrüse.

ASCHEIM, S. u. B. ZONDEK: Klin. Wschr. **1928 II**, 1404, 1453.

BERBLINGER: Endokrinol. **14**, 73 (1934). — BLANCO, SOLER u. PALLARDO: Siehe Akromegalie.

ERHARDT: Klin. Wschr. **1929 II**, 2330. — EVANS, H. M.: Siehe Wachstumshormon. — EVANS, H. M., M. E. SIMPSON and P. R. AUSTIN: J. of exper. Med. **58**, 545, 561 (1933).

FRANK, R. T. and M. J. SALMON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 363 (1936).

HAMBURGER, CH.: Studies on gonadotropic hormones from the hypophysis and the chorionic tissue. Kopenhagen 1933.

ITO, M., S. HAGEN u. F. MENO: Endokrinol. **16**, 311 (1935).

KRAUS, E. J.: Klin. Wschr. **1932 I**, 1020; **1932 II**, 1577; **1933 I**, 471. — Med. Klin. **1931 I**, 547. — KYLIN, E.: Siehe SIMMONDSche Krankheit.

LONG and H. M. EVANS: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **8**, 38 (1922).

MARGITAY-BECHT: Siehe Akromegalie.

OESTERREICHER, W.: Klin. Wschr. **1932 I**, 813.

SMITH, P. E.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24** (1926).

ZONDEK, B.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien: Julius Springer 1935.

Zusammenfassende Darstellung bei EVANS und ZONDEK.

## b) Hypophyse und Schilddrüse.

ADLER: Arch. Entw.mechan. **39**, 21 (1914). — ANDERSON, E. M. and J. B. COLLIP: J. of Physiol. **82**, 11 (1934). — ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 682 (1929); **103**, 145 (1930); **114**, 20 (1933); **116**, 272 (1934). — ARON, M. et KLEIN: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 702 (1930). — ASCHNER, B. u. O. PORGES: Biochem. Z. **39**, 200 (1912).

CASTEX: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 116 (1930). — CHAHOVITCH, X.: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 330 (1930). — CH'EN, G. and H. B. VAN DYKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 484 (1934). — COLLIP, J. B. u. E. M. ANDERSON: Lancet **1934 I**, 76, 784. — COLLIP, J. B., L. I. PUGSLEY and E. M. ANDERSON: Biochemic. J. **28**, 1135 (1934). — CUSHING, H.: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **17**, 135, 239 (1931).

EITEL, H., G. LÖHR u. A. LOESER: Arch. f. exper. Path. **173**, 205 (1933). — EVANS, H. M.: Mem. Univ. California **2** (1933).

GIEDOSZ, B.: Klin. Wschr. **1934 II**, 1507.

HIMWICH, H. E. and F. W. HANES: Amer. J. Physiol. **96**, 640 (1931). — HOSKINS and HOSKINS: Endocrinology **4**, 1 (1920). — HOUSSAY, B. A.: Endocrinology **18**, 409 (1934). — HOUSSAY, B. A. et A. ARTUNDO: C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 391 (1933).

JANSSSEN, S. u. A. LOESER: Arch. f. exper. Path. **163**, 526 (1931). — Klin. Wschr. **1931 II**, 2046. — JORES, A.: Z. exper. Med. **97**, 208 (1935). — JUNKMANN, K. u. W. SCHOELLER: Klin. Wschr. **1932 II**, 1176.

KROGH, M. et H. OKKELS: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 635, 638 (1933); **114**, 20 (1933); **116**, 255 (1934). — Klin. Wschr. **1936 I**, 203.

LEE, M. C. and J. GAGNON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 19 (1930). — LOEB and BASSETT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 860 (1929). — LOESER, A.: Klin. Wschr. **1931 II**, 2047. — Arch. f. exper. Path. **166**, 696 (1932); **176**, 696 (1934).

NIELSEN, H.: Klin. Wschr. **1933 I**, 508.

PUGSLEY, L. I.: Biochemic. J. **29**, 513 (1935).

RIDDLE, O., G. O. SMITH, R. W. BATES, C. S. MORAN and E. L. LAHR: Endocrinology **20**, 1 (1936). — ROWLANDS, J. W. u. A. ST. PARKES: Biochemic. J. **28**, 1829 (1934).

SCHITTENHELM, A. u. B. EISLER: Klin. Wschr. **1932 II**, 1092. — Z. exper. Med. **95**, 121 (1933). — SCHNEIDERBAUER, A.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1500. — SPAUL: Brit. J. exper. Med. **2**, 33 (1924). — STARR, P.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 462 (1935). — SYLLA, A.: Z. klin. Med. **127**, 396 (1934); **129**, 296 (1935).

UHLLENHUT, E. and S. S. SCHWARZBACH: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 149 (1929).

Zusammenfassende Darstellung bei LOESER.

## c) Hypophyse — Nebennieren.

(Siehe auch Akromegalie, SIMMONDSche Krankheit und Morbus Cushing.)

ANSELMINO, K. J., F. HOFFMANN u. L. HEROLD: Klin. Wschr. **1933 II**, 1944; **1934 I**, 209. — Arch. Gynäk. **157**, 86 (1934); **158**, 531 (1934). — ASCOLI u. LEGNANT: Münch. med. Wschr. **1912 I**, 518.

COLLIP, J. B., E. M. ANDERSON and D. L. THOMPSON: Lancet **1933**, 225, 347. — COLLIP, J. B., H. SELYE and D. THOMPSON: Nature (Lond.) **131**, 56 (1933). — CROOKE, A. C., D. S. RUSSELL: J. of Path. **40**, 255 (1935). — CUSHING, H. and H. M. TEEL: Amer. J. Physiol. **90**, 323 (1929).

ERDHEIM, J.: Beitr. path. Anat. **62**, 302 (1916). — EVANS, H. M., K. MEYER, R. I. PENCHARZ and M. E. SIMPSON: Science (N. Y.) **75**, 442 (1932). — Mem. Univ. Cal. **2** (1933).

FISCHER, B.: Frankf. Z. Path. **11**, 130 (1912). — FISCHER, B. u. F. SCHULZE: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **24**, 607 (1912).

GAUKLER, E. et E. ROUSSY: Revue neur. **8**, 356 (1905).

HOFSTÄTTER: Mschr. Geburtsh. **49**, 387 (1919). — HOUSSAY, B. A. et R. SAMMARTINO: C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 717 (1933).

JAFFE, R. u. J. TANNENBURG: Handbuch der inneren Sekretion von M. HIRSCH, Bd. 1. Leipzig 1932. — JORES, A.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1384; **1936 I**, 841. — JORES, A. u. H. BECK: Z. exper. Med. **97**, 622 (1936).

KIYONO, H.: Virchows Arch. **259**, 388 (1926). — KOHN, A.: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **102**, 11 (1924). — KRAUS, E. J.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8, S. 810. Berlin 1926. — Beitr. path. Anat. **65**, 535 (1919); **78**, 283 (1927). — KUSNOKI, J.: Fol. endocrinol. jap. **3**, 34 (1927).

MEESSEN, H.: Beitr. path. Anat. **95**, 39 (1935). — MOEHLIG, R. C.: Arch. int. Med. **44**, 339 (1929).

PRIESEL, A.: Beitr. path. Anat. **67**, 220 (1920).

REISS, M., J. BALINT, F. OESTREICHER u. V. ARONSON: Endokrinol. **18**, 1 (1936). — RICHTER, O.: Endokrinol. **15**, 305 (1935). — RICHTER, C. C. and G. B. WISLOCKI: Amer. J. Physiol. **95**, 481 (1930).

SCHENK, F.: Arch. Gynäk. **155**, 36 (1933). — SIMMONDS, M.: Dtsch. med. Wschr. **1914 I**, 322; **1918 I**, 852; **1919 I**, 487. — SMITH, P. E.: Anat. Mem. **11**, 151 (1920). — J. amer. Anat. **45**, 205 (1930). — STAEMMLER, M.: Beitr. path. Anat. **91**, 30 (1933).

*d) Hypophyse und Nebenschilddrüse.*

(Siehe auch Akromegalie und Morbus Cushing.)

ANSELMINO, K. J., FR. HOFFMANN u. L. HEROLD: Klin. Wschr. **1934 I**, 45. — Z. exper. Med. **97**, 51 (1935).

ERDHEIM, J.: Beitr. path. Anat. **33**, 214 (1903). — Virchows Arch. **281**, 397 (1931).

HADFIELD, G. and H. ROGERS: J. of Path. **35**, 259 (1932). — HERTZ, S. and A. KRANES: Endocrinology **18**, 350 (1934). — HOFF, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934**, 441. — HOUSSAY, B. u. R. SAMMARTINO: Beitr. path. Anat. **93**, 405 (1934).

SMITH, P. E.: Endocrinology **7**, 579 (1922).

*e) Hypophyse und Inselapparat des Pankreas.*

ANSELMINO, K. J., L. HEROLD u. FR. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1933 II**, 1245; **1936 II**, 999. — Z. exper. Med. **97**, 329 (1935).

BIERING: Bull. Histol. appl. **11**, 297 (1934).

HOUSSAY, B. A.: Endokrinol. **5**, 103 (1929).

KÉPINOV, L. et M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1564 (1934).

LLOYD, P. C.: Bull. Hopkins Hosp. **45**, 1 (1929).

ZUNZ et LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 1174 (1935).

*f) Hypophyse und Thymusdrüse.*

HOUSSAY, B. A. et J. M. LASCANO-GONZALEZ: C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 463 (1934).

KEMP, T.: Siehe Akromegalie.

SMITH, P. E.: Anat. Rec. **47**, 119 (1930).

WATRIN, J. et P. FLORENTIN: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 1161 (1932).

**Störungen in der Tätigkeit der inneren Organe.**

*Kreislauf.*

AHLSTRÖM, C. G.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1456. — Acta path. scand. (Københ.) **12**, 232 (1935). — ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 1438. — Arch. Gynäk. **147**, 306, 503 (1931); **158**, 531 (1934). — ANTEPOL, W. u. R. RÖSSLER: Z. exper. Med. **94**, 453 (1934).

BAUER, J.: Klin. Wschr. **1935 I**, 361. — BERBLINGER, W.: Zbl. Path. **30**, 21 (1920). — Virchows Arch. **275**, 230 (1929). — Endokrinol. **16**, 19 (1935). — BLOUNT, R. F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 650 (1935). — BRENNING, R.: Z. exper. Med. **90**, 28 (1933).

CUSHING, H.: Siehe Physiologie. — Amer. J. Path. **10**, 145 (1934).

HELLER, H. u. G. KUSUNOKI: Arch. f. exper. Path. **173**, 301 (1933). — HELLER, H. u. F. F. URBAN: J. of Physiol. **85**, 502 (1935). — HOEPLI, R.: Frankf. Z. Path. **26**, 22 (1922).

JORES, A.: Klin. Wschr. **1936 I**, 841.

KAMM: Siehe Physiologie. — KIYONO, H.: Virchows Arch. **259**, 388 (1926). — KRAUS, J. E.: Med. Klin. **1928 I**, 607. — Klin. Wschr. **1934 I**, 487. — KROGH, A. et REHBERG: C. r. Soc. Biol. Paris **1922**, 461.

LARSON, E.: J. of Pharmacol. **56**, 396 (1936). — LEVIT, G.: J. clin. Invest. **15**, 135 (1936).

MARCANO, A. G.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1525. — MOEHLIG, R. C. and E. A. OSTUS: Ann. int. Med. **4**, 578 (1930).

ORIAS: Zit. nach RUGGIERI.

PAULESCO: Zit. nach RUGGIERI.

RUGGIERI, A.: Erg. inn. Med. **49**, 262 (1935).

SCHÄFER, E. A.: J. of Physiol. **18**, 277 (1895). — SCHELLONG, F.: Klin. Wschr. **1931 I**, 106. — SCRIBA, K.: Virchows Arch. **297**, 221 (1936). — SKUBISZEWSKI, L.: Virchows Arch. **256**, 402 (1925). — SPARK, CH.: Arch. f. Path. **19**, 473 (1935).

THEOBALD, G. W.: Clin. Sci. **1**, 225 (1934).

Zusammenfassende Darstellung bei CUSHING und RUGGIERI.

*Magen.*

ANDRENCI, E.: Pathologica (Genova) **28**, 65 (1936).

BALLACÉANO, G., C. VASILIN et M. PARASCHIO: C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 279 (1934). — BERGAMI, G.: Boll. Soc. Biol. sper. **10**, 90 (1935). — BELTRAMETTI, L. e G. RETTANNI: Giorn. Clin. med. **17**, 521 (1936).



- CURSCHMANN, HANS: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1834. — CUSHING, H.: Papers relating to the pituitary body, Hypothalamus and parasympathetic nervous system. London 1932.
- DE BIAZIO, B.: Arch. Farmacol. sper. **60**, 305 (1935). — DODDS, E. G. and R. L. NOBLE: Nature (Lond.) **1935 I**, 788. — DODDS, E. G., R. L. NOBLE and E. R. SMITH: Lancet **1934 II**, 918; **1935 I**, 1099. — DROUET u. SIMONIN: Zit. nach LANGERON und Mitarbeiter.
- GRUBER: Zit. nach TRENDLENBURG.
- KUCKI, Z. u. K. OLISZEWSKI: Polskie Arch. Med. wewn. **12**, 120 (1934).
- LANGERON, L., M. PAGET et A. DANÈS: Rev. franç. Endocrin. **14**, 28 (1936). — LUCCHESI, G. ed E. ZILIOI: Giorn. Clin. med. **16**, 789 (1935).
- MELLVILLE, K. L. and R. L. STEHLE: J. of Pharmacol. **50**, 165 (1934).
- NISSAN, R.: Z. klin. Med. **119**, 722 (1932).
- ROSSIISKY, D. M., J. J. KANTOROVITCH, J. J. KARMASINE et A. A. JOUREL: Rev. franç. Endocrin. **14**, 226 (1936).
- SCHÖNDUBE, W. u. H. KALK: Arch. Verdgskrk. **36**, 227 (1926).
- TRENDLENBURG, P.: Die Hormone, Bd. I. Berlin: Julius Springer 1929.
- VAZQUEZ, N.: Arch. des Mal. Appar. digest. **23**, 983 (1933).

*Leber.*

- ADAMS, A. E. and E. N. WARD: Endocrinology **20**, 496 (1936).
- PAISSEAU, G. et V. OUMANSKY: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **46**, 267 (1930).

*Niere.*

- ANSELMINO u. HOFFMANN: Arch. Gynäk. **147**, 604 (1931).
- FAUVET, E.: Arch. Gynäk. **155**, 100 (1933).
- HOFBAUER: Zbl. Gynäk. **42**, 745 (1918); **44**, 144 (1920); **45**, 1797 (1921).
- KÜSTNER, H.: Arch. Gynäk. **133**, 331 (1928).
- LEVIT, G.: J. clin. Invest **15**, 135 (1936). — LICHTWITZ, L.: Klin. Wschr. **1933 I**, 169.
- MARX, H.: Klin. Wschr. **1935 I**, 367.
- THEOBALD, G. W.: Clin. Sci. **1**, 225 (1934).
- Zusammenfassende Darstellung bei LICHTWITZ und MARX.

*Auge.*

- BUSCHKE, W.: Klin. Wschr. **1934 II**, 1785.
- JORES, A.: Z. exper. Med. **87**, 266 (1933). — Klin. Wschr. **1933 II**, 1599. — JORES, A. u. K. G. CAESAR: Pflügers Arch. **235**, 724 (1935).
- ZONDEK, B. u. KROHN: Klin. Wschr. **1932 I**, 405, 849, 1293. — ZONDEK, H. u. G. KOEHLER: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 2025.

*Blut.*

- GILMAN, A. and L. GOODMAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 238 (1935). — GUILAIN, G., P. LECHELLE et R. GARCIN: Ann. Méd. **31**, 100 (1932).
- HOUSSAY, B. A., M. ROYER y O. CRIAS: Rev. Soc. argent. Biol. **7**, 314 (1931). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **65**, 496 (1932).
- KAPRAN, S.: Med. Z. vseukrain Akad. Nauk **4**, 599 (französische Zusammenfassung).
- LA BARRE, J. et A. PATALANO: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 472 (1930).
- MÜLLER, P.: Verh. Ges. inn. Med. **47**, 449 (1935).
- NITZESCU, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 70 (1930).
- WODDS u. Mitarb. Siehe Magen.

*Milz.*

- FRIEDGOOD, H. B.: Endocrinology **20**, 159 (1936).
- HOUSSAY, B. A. et M. LASCONO-GONZALEZ: C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 487 (1935).
- PERLA, D.: J. of exper. Med. **63**, 599 (1936).

*Haut.*

- BISSONETTE, TH. H.: Anat. Rec. **63**, 159 (1935). — BORAK, J.: Endokrinol. **5**, 9 (1929).
- CANTILLO, E.: Presse méd. **75**, 1465 (1934).
- HORNECK, K.: Med. Welt **1936 II**, Nr 30.
- SCHILLING: Siehe Arachnodactylie. — SCOZ, G.: Arch. di Sci. biol. **20**, 1 (1934). — SNOW, J. and R. W. WHITEHEAD: Endocrinology **19**, 88 (1935).

*Brustdrüse.*

- EHRHARDT, K.: Klin. Wschr. **1929 I**, 44.
- MAXWELL, A. L. and A. C. ROTHERA: J. of Physiol. **49**, 483 (1915).
- OTT, J. and J. C. SCOTT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **7** (1910).

RIDDLE, O.: J. of Physiol. **105**, 191 (1933). — RIDDLE, O. and W. BATES: J. of Pharmacol. **55**, 365 (1935). — RIDDLE, O., E. L. LAHR and R. BATES: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 730 (1935).  
 SALUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 614 (1935). — SCHÄFER, E. A.: Quart. J. exper. Physiol. **6**, 17 (1913). — SCHEER, W. M. VAN DER u. W. HEMMES: Psychiatr. Bl. (holl.) **37**, 264 (1933).

*Symptome als Folge einer Vergrößerung der Hypophyse.*

BOKELMANN, O.: Arch. Gynäk. **158**, 173 (1934). — Fortschr. Röntgenstr. **49** (1934). — BRILL, L.: Mschr. Kinderheilk. **57**, 1 (1933).  
 CAMP, L.: Zit. nach FARBEROW.  
 DEL BUONO, P.: Riv. Radiol. e Fisica med. **5**, Festschrift BUSI PTE I, 251 (1931).  
 ERDÉLYI, J.: Fortschr. Röntgenstr. **51**, 125 (1935).  
 FARBEROW: Fortschr. Röntgenstr. **50**, 445 (1934). — FLEISCHER, B.: Z. Laryng. usw. **24**, 7 (1933).  
 HAAS, L.: Fortschr. Röntgenstr. **33** (1925); **50**, 465, 468 (1934). — Z. Neur. **122**, 705 (1929). — HARMS, H.: Arch. f. Anat. **97**, 46 (1926). — HIRSCH, O.: Z. Augenheilk. **45**, 294 (1921).  
 KOVÁCS, A.: Fortschr. Röntgenstr. **50**, 469 (1934). — KORNBLUM, K.: Ann. Surg. **101**, 201 (1935). — Amer. J. Roentgenol. **31**, 23 (1934).  
 LÖW-BEER, A.: Endokrinol. **5**, 170 (1929); **9**, 268 (1931).  
 PANCOAST: Amer. J. Roentgenol. **27** (1932).  
 RAAB: Siehe Dystrophia adip. gen.  
 SARTORIUS, W.: Mschr. Kinderheilk. **45**, 259 (1929). — SCHÄFFER: Zit. nach FLEISCHER. — SCDULTZE: Arch. Kinderheilk. **93** (1931). — SCHWEINITZ, G. E. DE: The Bowman Lecture. Trans. ophthalm. Soc. **43**, 12 (1923). — STEIERT: Fortschr. Röntgenstr. **38** (1928). — Soós, J.: Virchows Arch. **284**, 49 (1932).  
 WILBRAND-SÄNGER: Handbuch der Neurologie des Auges, Bd. 6. 1915.

*Allgemeine Diagnostik.*

ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Endokrinol. **17**, 1 (1936) (Fettstoffw. H.). — Klin. Wschr. **1934 II**, 1048, 1052 (K.H.-Stoffwechsel-H.), 1724 (adrenaloctr. H.). — ANSELMINO, K. J., F. HOFFMANN u. L. HEROLD: Klin. Wschr. **1933 II**, 1245, 1435 (pankreatrop. H.). — ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 4433 (1933); **116**, 272 (1934).  
 BÖTTGER, G.: Z. vergl. Physiol. **21**, 415 (1935).  
 COLLIN, R. et P. L. DRONET: Rev. franç. Endocrin. **2**, 161 (1933).  
 DYKE, VAN and WALLEN LAURENCE: J. of Pharmacol. **40**, 413 (1930).  
 GLEDOSZ: Klin. Wschr. **1934 II**, 1507. — GOLDZIEHER: Siehe Fettstoffwechsel.  
 JANSSEN u. LOESER: Siehe Schilddrüse. — JORES, A.: Z. exper. Med. **87**, 266 (1933) (Melanophorenh.). — Klin. Wschr. **1936 I**, 841 (corticotr. Hormon); **1936 II**, 1433 (Melanophorenh.). — JORES, A. u. H. BECK: Z. exper. Med. **97**, 622 (1936).  
 KROGH u. OKKELS: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 635, 638 (1933).  
 LICHTWITZ: Siehe Wasserhaushalt. — LOESER: Siehe Schilddrüse.  
 MARX: Siehe Wasserhaushalt.  
 NIELSEN, H.: Klin. Wschr. **1933 I**, 508.  
 PARHON, C. J.: C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 144 (1934).  
 SCHELLONG: Siehe Kreislauf. — SIEVERT, CH.: Z. exper. Med. **96**, 429 (1935). — Soskin, S. J., A. MIRSKY, L. M. ZIMMERMANN and R. C. HELLER: Amer. J. Physiol. **116**, 148 (1936).  
 WATTS, J. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 396 (1932).  
 ZONDEK, B. u. H. KROHN: Klin. Wschr. **1932 I**, 405.

*Therapie.*

BAENSCH: Erg. Strahlenforsch. **5** (1931). — BAILEY: Amer. J. Roentgenol. **13**, 48 (1925).  
 BAILEY and H. CUSHING: Brit. J. Surg. **13**, 314 (1925). — BÉCLÈRE: Revue neur. **29**, 808 (1922). — BERGMANN, V.: Siehe SIMMONDSche Krankheit. — BLUMGART: Arch. int. Med. **1922**, 508. — BÖTTGER, G.: Klin. Wschr. **1936 I**, 73.  
 CLAIRMONT, P. u. O. SCHINZ: Dtsch. Z. Chir. **237**, 121 (1932). — CUSHING, H.: Intrakranielle Tumoren. Berlin: Julius Springer 1935. — Siehe Morbus Cushing.  
 DYKE, C. G. and W. GROSS: Bull. neur. Inst. N. Y. **1**, 211 (1931).  
 FORRÓ u. LENDVAI: Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 757.  
 GAURINI: Arch. di Radiol. **1**, 953 (1925). — GLAUBACH, S. u. H. MOLITOR: Arch. f. exper. Path. **166**, 243 (1932).  
 HAMBURGER, CH.: Endokrinol. **17**, 8 (1936). — HARE, CH. C. and C. G. DYKE: Arch. of Ophthalm. **10**, 202 (1933).  
 JAMIN: Siehe Morbus Cushing.

- KALK, H.: Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 893. — KYLIN, E.: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 41.  
 LAMBADARIDÈS, A.: Strahlenther. **56**, 273 (1936).  
 MAGNUS, H.: Graefes Arch. **121**, 225 (1928). — MAINZER, F.: Wien. Arch. inn. Med. **26**, 101 (1934).  
 NEMENOW, M. u. A. JUGENBURG: Strahlenther. **30**, 239 (1928). — NYSTRÖM, B.: Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **60**, 382 (1931).  
 PALUMBO, V.: Radiol. med. **20**, 303 (1933). — PFAHLER, E. and E. W. SPACKMANN: Amer. J. Roentgenol. **33**, 214 (1935).  
 RÜDER, F. B. u. R. WOLF: Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1696.  
 SANTIRO, A.: Arch. di Radiol. **7**, 185 (1931). — SIMON, F. A. and C. F. RYDER: J. amer. med. Assoc. **106**, 512 (1936). — SGALITZER, M.: Wien. med. Wschr. **1929 I**, 566. — STROEBE: Med. Klin. **1936 II**, 1391. — SULZBERGER, M. B.: Klin. Wschr. **1936 I**, 489.  
 THADDEA, S.: Die Nebennierenrinde. Leipzig: Georg Thieme 1936.

### Spezielle Symptomatologie.

#### *Pathologisch-anatomische Vorbemerkungen und Tumoren.*

- ARNSTEIN: Siehe Diabetes insipidus.  
 BACH: Siehe Diabetes insipidus. — BECKMANN, J. W. and L. S. KUBIE: Brain **52**, 127 (1929). — BERBLINGER, W.: Nervenarzt **9**, 329 (1936).  
 CUSHING, H.: Arch. of Ophthalm. **1930**, 506, 704. — CUSHING, H. u. EISENHARDT: Zit. nach B. SCHLESINGER. — Zbl. Neur. **77**, 81 (1935).  
 DEERY, G.: J. nerv. Dis. **4**, 383 (1930).  
 ERDÉLYI: Siehe Symptome durch Vergrößerung der Hypophyse.  
 FINE, LICHT u. SCHINZ: Siehe Symptome durch Vergrößerung der Hypophyse.  
 HIRSCH, O.: Wien. klin. Wschr. **1931 II**, 932.  
 PUECH, P. et L. STUHL: Presse méd. **1934 II**, 1131.  
 SCHMITT: Zbl. Path. **17** (1924). — SCHÜLLER, A.: Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1007.  
 TAKAO: Virchows Arch. **262** (1926).  
 WALKER, C. B.: Amer. J. Ophthalm. **13**, 198 (1930). — WILBRAND-SÄNGER: Siehe Symptome durch Vergrößerung der Hypophyse.

#### *Akromegalie.*

- ABADIE, PAULY et R. BARGUES: J. Méd. Bordeaux **110**, 391 (1933). — ANDERS, J. M. and H. JAMESON: Trans. Assoc. amer. Physicians **36**, 314 (1921). — ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Z. klin. Med. **129**, 24 (1935). — ARNOLD, J.: Virchows Arch. **135**, 1 (1894). — ATKINSON, F. R. B.: Brit. J. Childr. Dis. **28**, 121 (1931). — Akromegalie. London 1933. — Endokrinol. **17**, 308 (1936). — AUSCH, G.: Med. Klin. **1918 I**.  
 BALLIF, L. et M. BRIESE: Bull. Soc. roum. Neur. etc. **15**, 152 (1934). — BARKER, L. F.: Internat. Clin. **4**, 37 (1933). — BARONE, V. G.: Arch. Sci. med. **56**, 477 (1932). — BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Erkrankungen. Wien 1917. — BENDA, C.: Pathologische Anatomie der Hypophyse. Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems. Berlin 1903. — BERBLINGER, W.: M. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1, S. 1070. Leipzig 1932. — BISE, M. C.: Revue neur. **41**, 900 (1934). — BLANCO, C., SOLER and L. F. PALLARDO: Ann. int. Med. **4**, 307 (1935). — BORAK, J.: Endokrinol. **5**, 9 (1929). — BORCHARDT, L.: Z. klin. Med. **66**, 332 (1908). — BRENNING, R.: Z. exper. Med. **90**, 28 (1933).  
 CAMPAILLA, G.: Policlinico, sez. med. **41**, 748 (1934). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **80**, 284 (1935). — CANDELA, N.: Endokrinol. **6**, 608 (1931). — CARNOT, P.: Paris méd. **1929 II**, 417. — CIPRIANI, C. R. MORACCLINI e C. ROTTA: Arch. Sci. med. **53**, 337 (1929). — CURSCHMANN, H. u. J. SCHIPKE: Endokrinol. **14**, 88 (1934). — CUSHING, H.: J. amer. med. Assoc. **53**, 249 (1909). — CUSHING, H. u. DAVIDOFF: Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. **22** (1927).  
 DELAMARE, G. et R. J. GOANA: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **48**, 267 (1932). — DIBOLD, H.: Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1622. — DOLIN, A. O.: Z. Nervenheilk. **110**, 166 (1929).  
 EHRLMANN, R.: Z. physik. u. diät. Ther. **22**, 243 (1918). — ERDHEIM, J.: Virchows Arch. **281**, 197 (1931); siehe auch allgemeiner Teil.  
 FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, 2. Berlin 1927. — FISCHER, B.: Frankf. Z. Path. **11** (1912). — FRÄNKEL, A., STADELMANN u. C. BENDA: Dtsch. med. Wschr. **1901 I**, 513. — FRÄNTZEL: Dtsch. med. Wschr. **1888 I**, 32. — FREUDENTHAL, E.: Endokrinol. **9**, 27 (1931). — FULTON, M. N. and H. CUSHING: Arch. int. Med. **50**, 649 (1932).  
 GOLDSCHMIDT, E.: Schweiz. med. Wschr. **1935 II**, 766. — GUILLAIN, B., G. LESCHELLE et R. GARCON: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 515 (1936).



HAFIELD, G. and ROGERS: J. of Path. **35**, 259 (1932). — HECHST, B.: Arch. f. Psychiatr. **102**, 213 (1934). — HEIMANN: Med. Klin. **1927 II**. — HIRSCH, O., A. MANDL u. F. WINDHOLZ: Wien. klin. Wschr. **1931 I**, 718. — HOLLAND, G.: Münch. med. Wschr. **1936 I**, 390. — HORA: Zit. nach ATKINSON. — HOUSSAY, B. A.: Klin. Wschr. **1933 I**, 773. — HUMPHRY and E. W. DICKSON: Brit. med. J. **1910**, 1047.

JOSEFSON, A.: M. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, S. 204. Leipzig 1932. — JUGENBURG, A. u. A. E. CHALJAVIN: Zit. nach ATKINSON.

KATSUKI, S.: Fol. endocrin. jap. **9**, 1397 (1934).

LABBÉ, M. A. ESCALIER et GILBERT-DREYFUS: Ann. Méd. **29**, 222 (1931). — LACAILLE: Zit. nach PARKES WEBER. — LANGE, W.: Endokrinol. **4**, 273 (1929). — LANGERON et LE DOURNEUF: Rev. franç. Endocrin. **12**, 471 (1934). — LEWIS: J. of Neur. **15**, 1 (1934). — LICHTWITZ, L.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **42**, 35 (1930). — LIEBESNY, P.: Biochem. Z. **144**, 308 (1924). — LIST, C. F.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **124**, 279 (1932).

MAESTRINI, D.: Fisiol. e Med. **3**, 685 (1932). — MARGITAY-BECHT, E. v. u. L. MIKLÓS: Klin. Wschr. **1931 II**, 2306. — Endokrinol. **15**, 153 (1935). — MAINZER, F.: Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 546. — MARIE, PIERRE: Rev. Méd. **19**, 279 (1886). — MARIE, P. et MARINESCO: Arch. Méd. exper. et Anat. path. Paris **1891**. — MENDEL: Dtsch. med. Wschr. **1906 II**, 1975. — MICHON, P. et M. GRAN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 1378 (1933). — MILLER, jr. G. S.: Amer. J. physic. Anthropol. **14**, 79 (1930).

NEMENOW, M. u. A. JUGENBURG: Strahlenther. **30**, 239 (1928). — NOORDEN, v.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin: Julius Springer 1927.

OBERNDORFER: Münch. med. Wschr. **1920 II**. — OPPENHEIMER, A.: Klin. Wschr. **1930 I**, 17.

PAINVILLE, J. et F. CAILLIAN: Presse méd. **1931 I**, 380. — PARHON, C. J., L. BAILIFF et A. STIRBU: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 227 (1930). — PARHON, C. F., PARHON-STEFANESCU et E. TOMORUG: C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 144 (1934). — PETÉNYI, G. u. L. JANKOVICH: Mschr. Kinderheilk. **21**, 14 (1912). — PERÉMY, G.: Klin. Wschr. **1935 I**, 92. — PETRÉN: Erg. inn. Med. **1904**, 314. — POLLAK, F.: Arch. f. Psychiatr. **89**, 788 (1930). — PUTNAM, T., E. B. BENEDICT and H. M. TEEL: Arch. Surg. **18**, 1708 (1929).

RADOVIC, A. et R. PAPASIAN: Revue neur. **41**, 1931 (1934). — REINHARDT u. CREUTZFELD: Beitr. path. Anat. **56** (1913). — RICCI, C. R.: Acc. med. Genova **47**, 119 (1932).

SALLE, V.: Jber. Kinderheilk. **75**, 540 (1912). — SCHMIDT, R.: Klin. Wschr. **1932 II**, 1864. — SCHLÜTER: Münch. med. Wschr. **1908 II**, 1312. — SCHUR, M.: Z. klin. Med. **123**, 800 (1933). — SCRIVER, W. and A. H. BRYAN: J. clin. Invest. **14**, 212 (1935).

THANNHAUSER, S. J. u. F. CURTIUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 287 (1924).

UNNA: Zit. nach PARKES WEBER.

VENTRA, C.: Arch. gen. di Neur. **12**, 72 (1931).

WEBER, PARKES F.: Med. Press **176**, 237 (1928). — Brit. J. Dermat. **40**, 1 (1928). — WEBER, P. F. and F. R. B. ATKINSON: Brit. J. Dermat. **40**, 454 (1928). — WEISS, R. F.: Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 588. — WISLICKI, L.: Z. klin. Med. **119**, 745 (1932).

ZACK, F.: Wien. klin. Rdsch. **1904**, 165.

Zusammenfassende Darstellung bei ATKINSON, CUSHING, FALTA und DAVIDOFF.

#### *Akromikrie.*

BALLMANN, E.: Z. Konstit.lehre **13** (1928). — BARSONY, TH.: Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 750. — BERBLINGER: Siehe S. 373. — BRUGSCH, TH.: Med. Klin. **1927 I**, 81.

OCHS: Ärztl. Zbl. **10**, 738 (1928). Zit. nach Endokrinol. **3**, 220 (1929).

PARHON, C. J., L. BALLIF et N. LAVRÉNCO: Rev. franç. Endocrin. **7**, 307 (1929).

ROSENSTERN: Endokrinol. **2**, 269 (1928).

SCHILLING: Siehe Arachnodaktylie. — SELLEI: Arch. f. Dermat. **1931**.

UMANSKY, G. J.: Dermat. Wschr. **1931 I**, 880.

#### *Riesenwuchs.*

BAUER, J.: Innere Sekretion. Berlin-Wien 1927. — BEHRENS, L. H.: Endocrinology **16**, 120 (1932). — BRISSEAUD et MEIGE: Revue neur. **1904**. — BROCHARDT: Konstitutionslehre. Berlin-Wien 1924. — BUDAY u. JANSKO: Arch. klin. Med. **61** (1898).

CUSHING, H.: The pituitary Body and its disorders. Philadelphia and London 1910.

LANGER, v.: Z. Ges. Ärzte Wien, Math.-naturwiss. Kl. **31**, 91 (1872). — LAUNOIS et ROY: Études biologiques sur les géants. Paris 1904.

MANDL, A. u. F. WINDHOLZ: Z. Neur. **137**, 649 (1931). — MARIE, P.: Presse méd. **1909 II**.

RAUTMANN: Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. **2** (1921). — RÖSSLE: Münch. med. Wschr. **1908 I**.

STERNBERG: Z. klin. Med. **27** (1895).

*Zwergwuchs.*

ALTMANN, F.: Beitr. path. Anat. **85**, 205 (1930). — ANDRÉ-THOMAS: Presse méd. **1929 II**, 1661. — ARTWINSKI, E. u. B. BORNSTEIN: Neur. polska **14**, 93 (1931). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **66**, 495 (1932).

BARKER, L. F.: Endocrinology **17**, 647 (1933). — BAUER, J.: Innere Sekretion. Wien-Berlin 1927. — BERBLINGER, W.: Beitr. path. Anat. **87**, 233 (1931). — BIEDL, A.: Endokrinol. **3**, 241 (1929).

ERDHEIM, Z. J.: Beitr. path. Anat. **62** (1916).

FALTA, W.: Handbuch der inneren Medizin Bd. 4, 2, S. 1194. Berlin 1927.

INONYE, K.: Fol. endocrin. jap. **6**, 19 (1930).

KATZENSTEIN, K.: Virchows Arch. **289**, 222 (1933). — KRAUS, E. J.: Virchows Arch. **286**, 656 (1932). — KUP, v.: Siehe Zirbeldrüse.

LESUÉ, E., J. PAROLI et J. A. LIÈRE: Bull. Soc. Pédiatr. Paris **28**, 594 (1930).

NONNE, H.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **55** (1916).

PAAL, H. u. P. SCHOLZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 281 (1934). — PALTAF: Der Zwergwuchs in gerichtlicher und anatomischer Beziehung. Wien 1891. — PRIESEL, A.: Beitr. path. Anat. **67**, 220 (1920). — POULTON, P. et E. C. WARNER: Guy's Hosp. Rep. **79**, 409 (1929).

RÖSSE: Zit. nach BERBLINGER. — ROUSSY, G. et J. BOLLACK: Revue neur. **37**, 253 (1930).

SIMMONDS: Dtsch. med. Wschr. **1919 I**. — SPRINZEL: Wien. klin. Wschr. **1912 II**.

*Morbus Cushing.*

ANSELMINO, K. I. u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 2380. — Zbl. Gynäk. **58**, 2363 (1934). — ASKANAZY, M.: Zit. nach E. RUTISHAUSER. — AUB, J. C.: Zit. nach CUSHING.

BAUER, I.: Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 582. — Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1553. — BAUER, TH. u. H. WASSING: Wien. klin. Wschr. **1913 II**, 1236. — BERBLINGER, W.: M. HIRSCHS Handbuch der inneren Sekretion, S. 909. 1932. — Med. Klin. **1936 II**, 889, 923, 964. — BERGSTRAND, H.: Virchows Arch. **293**, 413 (1934). — BETTONI, ITALO: Arch. Pat. e Clin. med. **12**, 50 (1932). — BRAUER, E. W.: Noch nicht veröffentlicht. — BUCHEM, F. S. P. v.: Z. klin. Med. **127**, 292 (1934).

CAHILL, G. F.: J. of Urol. **35**, 238 (1935). — CALDER, R. M. and F. W. PORRO: Bull. Hopkins Hosp. **57**, 99 (1935). — COSTELLO, A. T.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **10**, Nr 29, 449 (1935). — CROOKE, A. C.: J. of Path. **41**, 339 (1935). — CUSHING, H.: Bull. Hopkins Hosp. **50**, 137 (1932). — Papers relating to the pituitary body, Hypothalamus and parasympathetic nervous system. London 1932. — „Dyspituitarism“: Twenty years later. Arch. int. Med. **51**, 487 (1933). — CUSHING and THOMPSON: Proc. roy. Soc. Lond. B **115** (1934).

ERDHEIM, I.: Beitr. path. Anat. **33**, 158 (1903). — Erg. Path. **21**, 482 (1925). — EVANS, H.: J. amer. med. Assoc. **104**, 464 (1935).

FORCONI, ALDO: Arch. ital. Anat. e Istol. pat. **6**, 1 (1935). — FREYBERG, R. H., P. S. BARKER, L. H. NEWBURGH, F. A. COLLIER: Arch. int. Med. **58**, 187 (1936). — FREYBERG, R. H. and R. L. GRANT: Arch. int. Med. **58**, 213 (1936). — FREYBERG, R. H. and L. H. NEWBURGH: Arch. int. Med. **58**, 229 (1936). — FULLER, C. J. and D. RUSSELL: Lancet **1936 I**, 181.

GRAEF, J. A. ROLTTNO and J. BUNIM: Arch. of Path. **18**, 928 (1934). — GRAHAM LESCHER, F.: Quart J. Med., N. s. **4**, Nr 13, 23 (1935).

HARE, D. L.: Proc. roy. Soc. Med. **27**, 1017 (1933/34). — HARE, D. L., J. M. ROSS and A. C. CROOKE: Lancet **1935 II**, 118. — HERMSTEIN, G. L.: Arch. f. Dermat. **146**, 360 (1924). — HILDEBRAND, K. H.: Klin. Wschr. **1935 II**, 951. — Münch. med. Wschr. **1935 I**, 694. — HÖRING, F. O.: Z. klin. Med. **129**, 627 (1936). — HOFF, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **46**, 441 (1934). — HOFMANN, A.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1582. — HORNECK, K.: Z. klin. Med. **129**, 191 (1935). — Med. Welt **1936 II**, 1071.

JAMIN, F.: Münch. med. Wschr. **1934 II**. — JONGH, C. L.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1935**, 1805. Ref. Z. Neur. **77**, 199 (1935). — JORES, A.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1348. — JORES, A. u. O. GLOGENER: Z. exper. Med. **91**, 91 (1933).

KALBELEISCH, H.: Frankf. Z. Path. **49**, 337 (1936). — KEPLER, E. J., R. L. KENNEDY, A. C. DAVIS, W. WALTERS and R. M. WILDER: Zit. nach CROOKE. — KENSEL, F. K.: Nervenarzt **1936**. — Erg. inn. Med. **50**, 620 (1936). — KONSCHIEGG, TH.: Frankf. Z. Path. **48**, 486 (1935). — KRAUS, E. I.: Med. Klin. **1928 I**, 623; **1933 I**, 449. — Klin. Wschr. **1934 I**, 487. — KYLIN, E.: Z. Kreislaufforsch. **27** (1935). — Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 217 (1935).

LAUNOIS, P. E. u. CLERET: Zit. nach RUTISHAUSER. — LAUNOIS, P. E., M. PINARD et A. GALLAIS: Gaz. Hôp. **84**, 649 (1911). — LAWRENCE, J. H. and H. M. ZIMMERMANN: Arch. int. Med. **55**, 745 (1935). — LENDVAI, JOSZEF: Orv. Hetil. (ung.) **1935**, 1362. Ref. Z. Neur.

79, 570. — LESCHER and BOBB-SMITH: Quart. J. Med. **1934 II** (1905). — LEYTON, O.: Lancet **1934 I**, 1221. — LEYTON, O., H. W. TURNBULL and A. B. BRATTON: J. of Path. **34**, 635 (1934). — LUCKE, H.: Erg. inn. Med. **46**, 94 (1934).

MACCALLUM, W. G., T. B. FITCHER, G. R. DUFF and R. ELLSWORTH: Bull. Hopkins Hosp. **56**, 350 (1935). — MAINZER: Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 546. — MARBURG, O.: Arb. neur. Inst. Wien **35**, 143 (1933). — MEDVEI, S. V. u. P. WERMER: Med. Klin. **1934 II**, 992. — MOEHLIG, R. C.: J. amer. med. Assoc. **99**, 1498 (1932). — Amer. J. Roentgenol. **30** (1933). — J. Michigan State med. Soc. **1935**. — MOLINEUS: Arch. klin. Chir. **101**, 333 (1913). — MOOSER, H.: Virchows Arch. **229**, 247 (1920).

OPPENHEIMER, B. S. and A. M. FISHBERG: Arch. int. Med. **34**, 631 (1924).

PARDEE, I. H.: Arch. of Neur. **31**, 1007 (1934). — Amer. J. med. Sci. **190**, 1 (1935). — PARKES-WEBER, F.: Brit. J. Dermat. **38**, 1 (1926). — Brit. med. J. **1932**, 935. — Med. Press **1933**, 500, 568.

RAAB, W.: Wien. Arch. klin. Med. **7**, 443 (1924). — Z. exper. Med. **89**, 588 (1933). — Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 34. — RASMUSSEN, A. T.: Amer. J. Path. **5** (1929). — REICHMANN, V.: Dtsch. Arch. inn. Med. **130**, 133 (1919). — ROTH, A.: Zbl. Path. **54**, 234 (1932). — RUSSELL, D. S., H. EVANS and A. C. CROOKE: Lancet **1934 II**, 240. — RUTISHAUSER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 640 (1933).

SCHILLING, V.: Med. Welt **1936**, 183, 219, 259. — SCHMIDT, C.: Klin. Wschr. **1936 II**, 1437. — SIMMONDS, M.: Dtsch. med. Wschr. **1926 I**, 190. — SPANIERMANN, F.: Wien. klin. Wschr. **1936 I**. — SOKOLOV u. GORMOW: Zit. nach J. BAUER: Klin. Wschr. **1935 I**, 361. — SUSMAN, WILLIAM: Brit. J. Surg. **22**, 539 (1935).

TESSERAUX: Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1195. — THOMPSON, K. W. and H. CUSHING: Proc. Soc. Lond. B **115**, 88 (1934). — TURNER, H. G.: Proc. roy. Soc. Med. **6**, 119 (1913).

ZEYNEK: Frankf. Z. Path. **44**, 387 (1933).

Zusammenfassende Darstellung bei CUSHING und KESSEL.

#### *MARFANSche Krankheit, Arachnodaktylie.*

ACHARD: Soc. med. Hôp. Paris **1902**, 834.

BÖRGER: Mschr. Kinderheilk. **13**, 335 (1914). — BRISSAUD: Siehe Riesenwuchs. — BROCK: Klin. Wschr. **1927 II**, 2289.

CURSCHMANN, H.: Nervenarzt **9**, 624 (1936).

HORNECK, K.: Med. Welt **1936 II**, 1071.

MARFAN: Soc. med. Hôp. Paris **13**, 220 (1896). — MORO: Münch. med. Wschr. **1927 I**, 1071.

ORMOND: III. Internat. Kongr. Augenheilk. Amsterdam **1929 II**, 645.

PFAUNDLER, v.: Münch. med. Wschr. **1914 I**, 280. — POYNTON and MAURICE: Med. Soc. Transact. **45**, 21 (1923). — PUECH, BRISSERY u. BRUN: Zit. nach SCHILLING.

SALLE: Jber. Kinderheilk. **75**, 540 (1912). — Z. Kinderheilk. **12**, 161 (1915). — SCHILLING, V.: Med. Welt **1936 I**, 219, 259. — SCHLACK: Med. Klin. **1926 I**, 845.

VIALLEFONT et TEMPLE: Arch. d'Ophtalm. **51**, 536 (1934).

WEWE: Arch. Augenheilk. **104**, 1 (1931).

Zusammenfassende Darstellung bei SCHILLING und WEWE.

#### *Dystrophia adiposo genitalis.*

BERNSTEIN, S.: Z. exper. Med. **1**, 105 (1914). — BORCHARDT: Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 972.

CORBINI, G.: Arch. Sci. med. **56**, 283 (1932). — CUSHING, H.: J. amer. med. Assoc. **53**, 249 (1909).

DÖRRIES: Ges. Neur. u. Psychiatr. Hamburg. Ber. Klin. Wschr. **1935 I**, 693.

EHRSTRÖM, R.: Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 9 (1931).

FALTA, W.: MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, 2, S. 1198. Berlin 1926. — FRANKL-HOCHWART: Wien. med. Wschr. **1909 II**.

GOTTLIEB, K.: Z. Konstit.lehre **7** (1920). — GRONSFELD, W.: Z. orthop. Chir. **52**, 102 (1929). — GRÜTZ: Zbl. Hautkrkh. **36**, 721 (1931).

HARTOCH, W.: Virchows Arch. **270**, 561 (1928). — HERTZFELD, E.: Z. klin. Med. **109**, 267 (1928). — HOTTINGER, A.: Z. Kinderheilk. **44**, 61 (1927).

ILLIG, W.: Virchows Arch. **270**, 549 (1928).

KESTNER: Zit. nach LICHTWITZ. — KNIPPING, H. W.: Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 12.

LANDAU, A., M. FEIGIN, M. TEMKINE et J. CYGELSTREICH: Rev. belge Sci. méd. **2**, 442 (1930). — LICHTWITZ, L.: MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, 1, S. 920. Berlin 1926. — LUCHERINI, T.: Policlinico, sez. med. **40**, 53 (1933). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **70**, 31 (1933).

MOOSER, H.: Virchows Arch. **229**, 247 (1920).

NONNENBRUCH, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 312 (1927).



- OBSTÄNDER, E.: Wien. med. Wschr. **1931 I**, 638.  
 PETERS, J. TH.: Klin. Wschr. **1930 I**, 1219. — PLAUT: Siehe Eiweißstoffwechsel.  
 RAAB, W.: Wien. Arch. klin. Med. **7**, 443 (1924).  
 SCHAEFER, V.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **126**, 285 (1932). — SCHWARZ, H.: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1245.  
 VERRON, O.: Zbl. Path. **31**, 521 (1921).  
 Zusammenfassende Darstellung bei FALTA.

LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit.

- BAUER, J.: Innere Sekretion. Berlin-Wien 1927. — BIEDL, A. u. W. RAAB: Dtsch. med. Wschr. **1922 II**, 1630. — Wien. Arch. inn. Med. **7**, 443 (1924). — BOENHEIM, F.: Endokrinol. **I**, 263 (1929). — Z. Augenheilk. **76**, 156 (1932).  
 COCKAYNE, E. A., D. KRESTIN and H. SORSBY: Quart. J. Med., N. s. **4**, 93 (1935).  
 DENZLER, E.: Jber. Kinderheilk. **107**, 35 (1925). — DEUSCH, G.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **87**, 117 (1925).  
 LAURENCE, J. Z. and R. C. MOON: Ophthalm. Rev. Lond. **1866 II**, 32.  
 SERYSKI, M. J.: Med. Klin. **1929 II**, 1620.  
 WILLI, H.: Jber. Kinderheilk. **133**, 13 (1931).  
 Zusammenfassende Darstellung bei COCKAYNE und Mitarbeiter.

*Diabetes insipidus.*

- ALLEN, F. and L. G. ROWNTREE: Endocrinology **15**, 97 (1931). — ARNSTEIN, A.: Med. Klin. **1933 II**, 1679. — ASCHNER, B.: Klin. Wschr. **1931 II**, 1525.  
 BACH, M. J. and W. S. MIDDLETON: J. amer. med. Assoc. **97**, 306 (1931). — BANFI, M.: Boll. Poliambul. Rousom **8**, 113 (1934). — BAUER, I.: Klin. Wschr. **1926 I**, 1017. — Innere Sekretion. Berlin-Wien 1927. — BAUER, I. u. B. ASCHNER: Wien. Arch. inn. Med. **1**, 297 (1920). — BELLONI, G. B. e F. MAZZINI: Cervello **14**, 1 (1935). — BERBLINGER, W.: Handbuch der inneren Sekretion, S. 1044. Leipzig 1932.  
 CAMERER: Arch. Rassenbiol. **28**, 382 (1935). — CARUSI, R.: Fisiol. e Med. **2**, 669 (1932). — CHESTER, W. and L. SPIEGEL: J. amer. med. Assoc. **100**, 806 (1933).  
 DUVOIR, M., L. POLLET et M. CACHIN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **48**, 1444 (1932).  
 ERDHEIM: Zit. nach LESCHKE.  
 FINK: Arch. of Path. **6** (1928). — FRANK, E.: Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 393. — FRANK, PETER: Zit. nach LESCHKE. — FREUND: Klin. Wschr. **1922 II**, 1780. — FÜRST: Zit. nach E. MEYER. — FUTCHER, T. B.: Ann. int. Med. **5**, 1 (1931/32).  
 GAUPP, R.: Klin. Wschr. **1934 II**, 1012. — GROTE: Dtsch. Arch. klin. Med. **122**, 223 (1917).  
 JUST, G.: Arch. Rassenbiol. **16**.  
 KIYONO: Virchows Arch. **259** (1926).  
 LABBÉ, M. et GILBERT DREYFUS: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s., **48**, 142 (1932). — LEBON, LONBEYRE et BECMEUR: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **47**, 209 (1931). — LESCHKE, E.: Ann. Méd. **33**, 261 (1936). — LICHTWITZ, L.: Arch. f. exper. Path. **65**, 128 (1911). — Klin. Wschr. **1922 I**, 287; **1922 II**, 1877. — LIKINT, F.: Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1672. — LINDEBOOM, G. A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 74 (1933).  
 MAGNUS and SCHÄFER: J. of Physiol. **9**, 27 (1900). — MAINZER, F.: Arch. f. exper. Path. **160**, 461 (1931). — Med. Klin. **1931 I**, 965. — MARINESCO, G. et C. J. PARHON: Rev. franç. Endocrin. **10**, 105 (1932). — MEYER, E.: MOHR-STAEHELIN's Handbuch der inneren Medizin, Bd. **4**, **1**, S. 1014. Berlin 1926.  
 PELLEGRINI, G.: Clin. med. ital., N. s. **62**, 899, 1165 (1931). — PENDE, N.: Riforma med. **1929 I**, 659.  
 SCHERF, D.: Wien. Arch. inn. Med. **22**, 457 (1932). — SCHUNTERMANN, C. F.: Klin. Wschr. **1930 I**, 22. — SERIF, E.: Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **72**, 39 (1933). — SIMMONDS: Münch. med. Wschr. **1914 I**. — STAEMMLER, M.: Erg. Path. **26**, 59 (1932).  
 TALQUIST: Zit. nach BAUER. — TROISIER, J. et J. L. DUBOIS: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **48**, 1451 (1932).  
 UMBER: Münch. med. Wschr. **1925 I**, 525, 595.  
 VEIL, W. H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **119**, 376 (1916) (s. auch Wasserhaushalt); **149**, 289 (1925). — Münch. med. Wschr. **1935 I**, 691, 735. — VELDEN, VAN DEN: Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1156. — VILLA, L.: Riforma med. **1930 I**, 159.  
 WEIL, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **93** (1908). — WILLI, THOMAS: Zit. nach LESCHKE.  
 Zusammenfassende Darstellung bei I. BAUER, BERBLINGER, LESCHKE, FUTCHER, E. MEYER.

SIMMONDSsche Krankheit.

- AITKEN, R. S. and D. RUSSEL: Lancet **1934 II**, 802. — ARON: Siehe Diagnostik.  
 BERBLINGER, W.: Endokrinol. **14**, 369 (1934). — BERGMANN, v.: Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 123, 154. — BETTONI, J. u. V. ORLANDI: Endokrinol. **7**, 34 (1932). — BICKEL, G.:

Presse méd. **1936 II**, 1204. — BOENHEIM, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **42**, 644 (1930). — BOENHEIM, F. u. F. HELMANN: Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1818. — BOINE et HOET: J. belge Radiol. **24**, 19 (1935). — BRATTON, A. B. and B. FIELD: Lancet **1934 II**, 806.

CAMMERER u. SCHLEICHER: Z. Vererbgslehre **19** (1935). — CURSCHMANN, H.: Mschr. Geburtsh. **87** (1930). — Med. Klin. **1936 II**, 896. — CUSHING, H.: Lancet **1930 I**, 119, 175.

ESSER: Zit. nach BERBLINGER.

FALTA, W.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4,2, S. 1189. Berlin 1927.

GOEBEL, F.: Z. Kinderheilk. **53**, 575 (1932).

HERMANN, K.: Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1620; **1934 II**, 1460. — HOCHSTETTER: Zit. nach KYLIN. — HOET: Bull. Acad. Méd. Belg., V. s. **13**, 404 (1933).

KAMINSKI, J.: Frankf. Z. Path. **45**, 290 (1933). — KİYONO: Virchows Arch. **252**; **259** (1926). — KYLIN, E.: Erg. inn. Med. **49**, 1 (1935).

LUCACER, M.: Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **66**, 704 (1932).

MARESCH: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**. — MERZ, W.: Frankf. Z. Path. **40**, 452 (1930). — MOEHLIG, R. C.: Endocrinology **20**, 155 (1936).

PRIEBRAM, B. O.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **34**, 361 (1922).

RAAB, W.: Med. Klin. **1936 II**, 897. — REICHE, F.: Med. Klin. **1930 II**, 1447. — REYE, E.: Münch. med. Wschr. **1926 I**, 902. — Dtsch. med. Wschr. **1928 I**, 696. — Zbl. inn. Med. **1931**, 946. — RUDDER, B. DE: Z. Kinderheilk. **50**, 113 (1930).

SAINTON et RATHERY: Bull. Soc. méd. Hop. Paris **1908**. — SIMMONDS, M.: Dtsch. med. Wschr. **1916 I**, 190. — SCHELLONG: Klin. Wschr. **1931 I**, 100.

VEIL, W. H.: Münch. med. Wschr. **1935 I**, 62.

WEINSTEIN, A.: Amer. J. med. Sci. **189**, 245 (1935). — WILDER: Zbl. Neur. **56**, 1 (1930). — Med. Klin. **1930 I**, 616. — Z. exper. Med. **76**, 136 (1931).

ZONDEK, H.: Die Erkrankungen der endokrinen Drüsen. Berlin 1923.

Zusammenfassende Darstellung s. bei FALTA, KYLIN, REYE.

# Die Krankheiten der Zirbeldrüse.

Von A. JORES-Hamburg.

Mit 1 Abbildung.

## Anatomische Vorbemerkung.

Die Zirbeldrüse, deren endokrine Funktion auch heute noch nicht eindeutig feststeht, wurde von MARBURG bei 54 Tierarten nachgewiesen. Sie findet sich bereits bei Wirbellosen und zeigt bei Reptilien einen eigenartigen Bau, der an ein Sinnesorgan denken läßt. Bei Rind, Schwein, Kaninchen und Ratte ist sie relativ groß, beim Hund, Wal, Elefant und

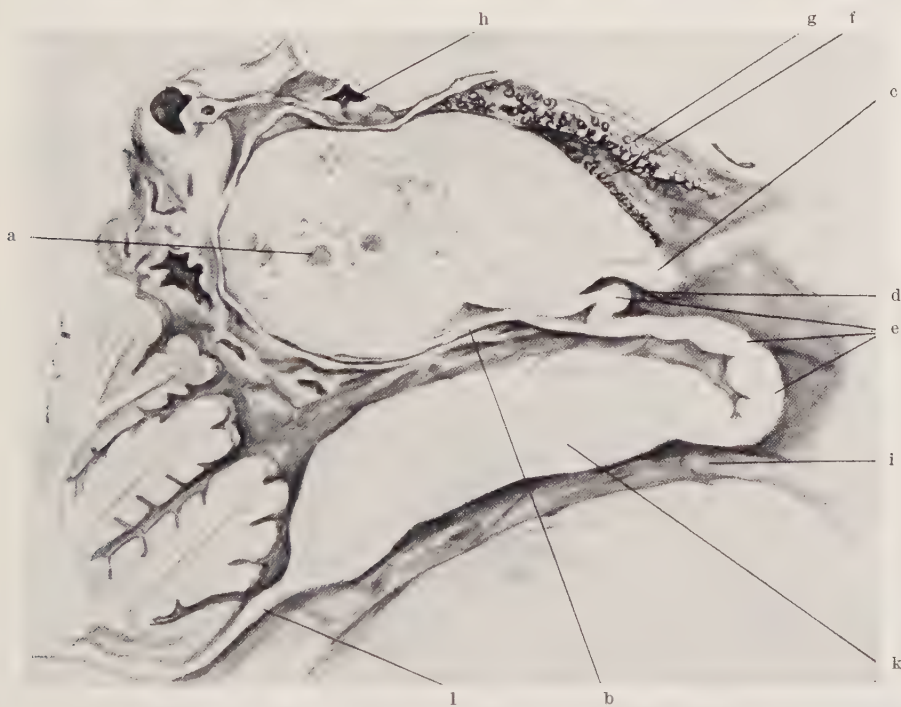


Abb. 1. Topographie der Zirbel. a Zirbel mit Acervulus. b ungeschlagener Teil der weichen Hirnhaut. c Commissura habenularum. d Recessus pinalis. e untere Stiellippe und Commissura posterior. f Recessus suprapinealis. g Plexus chorioideus. h Aderhautplatte. i Aquaeductus Sylvii. k Lamina quadrigemina. l Velum medullare anticum. (Nach BENDA: Zirbeldrüse. Aus Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1. Leipzig: Curt Kabitzsch 1932).

anderen Dickhäutern und bei Vögeln hingegen relativ klein (KRABBE). v. KUP hat jetzt darauf hingewiesen, daß kurzlebige und sehr fruchtbare Tiere, wie Ratten und Mäuse eine relativ kleine, während langlebige und weniger fruchtbare, wie Vögel, eine relativ große Zirbel aufweisen und auf entsprechende Zusammenhänge geschlossen.

Beim Menschen ist die Zirbeldrüse von wechselnder, meist zapfenförmiger Gestalt. Die vorhandenen Variationen in der Form stehen nach BRANDENBURG, entgegen den Befunden von ASCHNER, in keinem Zusammenhang mit Alter, Geschlecht oder früher durchgemachten Graviditäten. Aus 1288 Fällen berechnet BERBLINGER ein durchschnittliches Gewicht von 0,154 g für das weibliche und 0,159 g für das männliche Geschlecht. Die Angaben über



Gewichtsschwankungen mit dem Lebensalter sind unzuverlässig und geben keinen Aufschluß über die Menge des vorhandenen Parenchyms, da Cysten und Kalkeinlagerungen sehr häufig sind. Ein völliger Schwund des Parenchyms ist nie gefunden worden (BERBLINGER, BENDA). Die von MARBURG behauptete Altersinvolution, die bereits mit dem 7. Lebensjahr einsetzen soll, wird von den meisten Autoren als unbewiesen betrachtet.

Beim Menschen findet sich die Zirbeldrüse an der hinteren Fläche der Sehhügelgegend. Ihre Spitze ist nach hinten, die Basis nach vorne gerichtet. Sie läuft in einen zweifachen Stiel aus. Die oberen Abschnitte des Stiels werden aus den Zügen (habenulae) gebildet. Die unteren vereinigen sich zu der Commissura posterior. Commissura habenularum und Commissura posterior umschließen den Recessus pinealis (s. Abb. 1).

Die Drüse ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die mit Zügen in das Innere des Organs eindringt und hier einzelne Septen abteilt. Mit diesen Septen gelangen reichlich Blutgefäße in das Organ. Es finden sich 3 Zellarten, die Pinealzellen, Gliazellen und Bindegewebszellen, außerdem sind reichlich marklose Nervenfasern vorhanden, die von den beiden Commissuren und aus dem Plexus chorioideus stammen. Letztere sind sympathische Fasern. Im Inneren des Organs durchflechten sie sich so stark, daß über ihre Herkunft kaum Angaben gemacht werden können (BENDA). Gliazellen sind recht reichlich, etwa so wie im Rückenmark vorhanden (KRABBE). Die spezifischen Pinealzellen besitzen einen großen Kern, der eigenartige Einschlüsse von kugeligter Gestalt aufweist. Diese Kugeln werden in das Protoplasma entleert, ein Vorgang, den man als Kernexkretion bezeichnet und der eine Besonderheit der Pinealzellen darstellt (DIMITROVA, v. VOLKMANN). Das Protoplasma dieser Zellen zeigt sternförmige Fortsätze mit kolbigen Enden, die sich vielfach durchflechten (WALTER). Mit zunehmendem Alter tritt ein Pigmentgehalt auf. Nach QUAST finden sich 2 Pigmentarten, ein Abnutzungspigment in den Pinealzellen und ein Melaninpigment in den Zellen des interstitiellen Gewebes. Die Frage, ob es sich bei den Pinealzellen um sekretorisch tätige Zellen handelt, ist auch heute vom morphologischen Standpunkt aus nicht entschieden und wird sich nach der Meinung BENDAs wohl nie entscheiden lassen. (Näheres über Anatomie s. bei BENDA, BERBLINGER, CALVET, KRABBE, RIO HORTEGA.)

### Physiologische Vorbemerkung.

Auch heute noch stellt die Beobachtung der Pubertas praecox bei Teratomen der Zirbeldrüse den wichtigsten Hinweis auf eine eventuelle innersekretorische Funktion dieses Organs dar. Die experimentelle Forschung hat sich, nachdem MARBURG diesen Zusammenhang zuerst vermutete, eifrigst bemüht, den Einfluß der Zirbeldrüse auf die Geschlechtsentwicklung und das Wachstum zu klären. Gelungen ist diese Klärung auch heute noch nicht. Die Befunde sind außerordentlich widerspruchsvoll.

Foà hat 1912 bei jungen Hähnen die Zirbeldrüse extirpiert und diese Versuche 1928 wiederholt. In beiden Versuchsreihen fand er eine Zunahme des Gewichtes, der Hoden und ein stärkeres Kammwachstum. Es war eine sexuelle Frühreife aufgetreten. Die Versuche wurden auf andere Tiere (Ratten und Mäuse) ausgedehnt, führten aber zu widersprechenden Resultaten (Bestätigung der Versuche Foàs durch IZAWA, CLEMENTE; kein Ergebnis DANDY, ANDERSEN und WOLF, ENGEL u. a.). Nach ENGEL lassen sich die Widersprüche zum Teil dadurch erklären, daß es notwendig ist, die Epiphysektomie in den ersten Lebenstagen auszuführen und daß Ratten und Mäuse im Gegensatz zu Hühnern sehr ungeeignete Versuchstiere sind. Die Versuche mit Implantaten oder Injektionen von Extrakten sind nicht einheitlicher ausgefallen. Mit relativ großen Extraktdosen sahen CALVET und ENGEL eine Hemmung der Sexualentwicklung, WEINBERG, NORLIN und WELIN kamen zu keinem Ergebnis. ROWNTREE und Mitarbeiter injizierten, ähnlich wie für die Erforschung der Thymusfunktion, Epiphysenextrakte aufeinander folgenden Generationen von Ratten. Sie fanden ein Zurückbleiben des Wachstums und sexuelle Frühreife. Die Tiere boten ein „bulldoggenähnliches“ Aussehen, das die Verfasser mit dem Aussehen des Kranken mit Makrogentiosomie verglichen. Durch Fütterung von Epiphysen fanden McCORD und TAKÁCS an Meerschweinchen und Hühnern eine Beschleunigung des Wachstums.

Bei erwachsenen, geschlechtsreifen Mäusen ist es nach SAPHIR nicht möglich, den normalen Zyklus durch Zirbeldrüsenextrakt oder Implantation zu stören. Durch gleichzeitige Verabfolgung von Follikulin und Epiphysensubstanz bzw. -extrakt bei der kastrierten Maus fanden BURGERS eine Hemmung, ENGEL und SILBERSTEIN eine Förderung der Follikulinwirkung. Nach letzteren soll in den Extrakten eine Substanz vorhanden sein, die auch ohne gleichzeitige Injektion von Follikulin bei der kastrierten Maus einen Aufbau der Vaginalschleimhaut bewirkt. Hemmungen oder Förderungen des männlichen Sexualhormons konnten nicht nachgewiesen werden.

Sehr eingehend wurden von ENGEL und seinen Mitarbeitern die Beziehungen der Epiphyse zu dem gonadotropen Hormonkomplex studiert. Sie fanden, daß Zirbelextrakte die Wirkung der gonadotropen Hormone auf Follikelbildung und Luteinisierung hemmen. Auch beim männlichen Tier ließ sich die Wirkung von 30—200 R.E. Präpitan durch

10 Rinderepiphysen aufheben. Die Hemmung der Prolanwirkung beim weiblichen Tier wird von ENGEL zur Eichung der Epiphysenextrakte benutzt. Diese Befunde wurden von FLEISCHMANN nicht bestätigt. Auch VÍÑALS fand bei Kaninchen keinen Einfluß von Zirbelextrakten auf die Wirkungen des Schwangerenharns. Doch hat ENGEL an diesen Versuchen kritisiert, daß die verwandten Zirbelmengen zu klein und die Menge des injizierten Prolans unbekannt gewesen sei. Er selbst kommt beim Kaninchen zu denselben Resultaten wie früher bei Ratten und Mäusen. ENGEL fand weiter, daß die Bildung der antagonisierenden Substanz, die sich nach längerer Vorbehandlung im Blut nachweisen läßt, (s. S. 274) nach Pinealektomie bei der Ratte ausbleibt. Er schließt daraus, daß das entsprechende Antihormon in der Epiphyse gebildet wird.

Auch die klinischen Beobachtungen HOFSTÄTTERS seien noch erwähnt, der über eine Hemmung gesteigerter Sexualität beim Menschen nach Behandlung mit Epiphysan berichtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Befunde von FOÄ, ROWNTREE und ENGEL für eine hemmende Wirkung der Epiphyse auf das Wachstum und die Sexualentwicklung sprechen. Eine Reihe von Widersprüchen bleiben noch zu klären und auch eine Bestätigung der Versuche von ENGEL von anderer Seite scheint erforderlich, bevor man sich seinen Schlußfolgerungen anschließen darf. v. KUP hat sich kürzlich auf Grund morphologischer Befunde eindeutig für eine endokrine Funktion der Zirbel ausgesprochen und sieht diese in einer antagonistischen Wirkung auf die gonadotrope und Wachstumswirkung der Hypophyse. Er glaubt, daß in Fällen von Keimdrüsenstörungen, die wir bisher als hypophysär bedingt aufgefaßt haben, die Zirbel eine wichtige und bis jetzt zu wenig beachtete Rolle spielt.

### Klinik der Epiphysenerkrankungen.

Obwohl pathologisch anatomisch die verschiedensten Änderungen an der Zirbel, wie Gummenbildungen, Blutungen, Cysten und Entzündungen, gefunden wurden, führen doch nur die Tumoren, von wenigen Ausnahmen abgesehen, zu klinischen Erscheinungen. Sie betreffen zu 90% Männer, verursachen allgemeine Tumorsymptome und in einem kleinen Prozentsatz trophische Störungen, die auf eine innersekretorische Funktion des Organs hinweisen. KEENE und HALDEMANN fanden diese Änderungen unter 113 Fällen 16mal.

Die Tumorsymptome gleichen denen der Tumoren der Vierhügelregion (s. Beitrag McLEAN, Bd. XIV dieses Handbuches). Durch relativ frühzeitige Kompression des Aqueductus Sylvii entwickeln sich rasch ein hochgradiger Hydrocephalus, Hirndrucksymptome und eine Stauungspapille. MARBURG gibt an, daß der Nackenschmerz für diese Tumoren charakteristischer ist als der Kopfschmerz, was aber nicht stimmt. Durch Druck auf die Corpora quadrigemina treten Störungen der Augenbewegungen und der Pupille auf. Am häufigsten finden wir Verlust der konjugierten Aufwärtsbewegung und Pupillenerweiterung mit Lichtstarre. Außerdem sind Amblyopie, Diplopie, Abducenslähmung und Ptosis beobachtet (HALDEMANS). Durch Druck auf den Lemniscus lateralis entstehen Gehörstörungen, durch Druck auf den roten Kern cerebellare Symptome, besonders Astasie und Ataxie. Spasmen der unteren Extremitäten sind selten, Krampfanfälle vom Charakter der cerebellar fits, Schlafzustände und Ausgang in Bewußtlosigkeit sind häufig erwähnt, ferner auch maniakalische Zustandsbilder.

Die trophischen Störungen, die ganz überwiegend bei jungen, männlichen Individuen bis zum 12. Lebensjahr zur Beobachtung kommen, sind eine Pubertas praecox, vorzeitiges Wachstum und eine Fettsucht. Die gesamte Pubertätsentwicklung, d. h. also Wachstum der äußeren Genitalien, Entwicklung der Sekundärbehaarung, Stimmwechsel und Reifung des Hodens mit Bildung von Spermien, wird vorweggenommen. Geht die Pubertas praecox mit einem beschleunigten Körperwachstum einher, so sprechen wir mit PELLIZZI von Makrogenitosomia praecox. Sowohl die Genitalentwicklung als auch das allgemeine Körperwachstum überschreiten das Maß der voraussichtlich normalen Entwicklung des betreffenden Individuums nicht. Mit der vorzeitigen körperlichen Entwicklung ist häufig auch eine geistige Frühreife verbunden (FRANKL-HOCHWARTH). Die Symptome können unvollständig sein und sich nur auf ein

Größenwachstum der äußeren Genitalien und Auftreten der Sekundärbehaarung ohne gleichzeitige Reifung der Hoden beschränken. Für diese Fälle ist der Ausdruck *Pubertas praecox* nicht ganz zutreffend (BERBLINGER). Die Erkrankung ist bereits im Alter von 4—5 Jahren beobachtet worden. KRABBE fand sogar schon bei einem Säugling einen ungewöhnlich stark entwickelten Penis. Autoptisch sind noch keine Fälle beschrieben, die das weibliche Geschlecht betreffen. Nur klinisch liegen einige Beobachtungen vor (z. B. HORRAX). ASKANAZY und BRACK fanden eine vorzeitige Reifung bei einem 11jährigen, idiotischen Mädchen und autoptisch eine Hypoplasie der Zirbel. Das fast ausschließliche Befallensein des männlichen Geschlechts erklärt sich aus der Tatsache, daß überhaupt Zirbeltumoren fast nur beim männlichen Geschlecht zur Beobachtung kommen (BERBLINGER).

Bei Erwachsenen verläuft die Mehrzahl der Zirbeltumoren in bezug auf trophische Störungen völlig symptomlos. BERBLINGER hat bei einem Gliom der Zirbel beim Mann eine Hypertrophie der Hoden beschrieben und von anderer Seite ist auf das Vorkommen von Fettsucht (MARBURG, LÖWENTHAL u. a.) oder auch starker Abmagerung (KUX) in solchen Fällen hingewiesen worden. BAILEY und JELIFFE (1911) fanden unter 60 Fällen 14mal eine Fettsucht. MARBURG (1930) berichtet über 5 durch Obduktion sichergestellte Beobachtungen. Polyurie und Diabetes insipidus sind ebenfalls gelegentlich beschrieben worden.

Unter 97 Zirbelgeschwülsten, die BERBLINGER 1927 zusammenstellte, fand er 27 Teratome, 26 Pinealome und 25 Gliome. Die *Pubertas praecox* ist meist, aber nicht ausschließlich, an die Entwicklung eines Teratoms gebunden. Dies hatte ASKANAZY früher veranlaßt, die Ursache in dem Teratom als solchem zu erblicken, eine Anschauung, die heute auch von ihm selbst nicht mehr aufrecht erhalten wird. Die naheliegende Auffassung der Entstehung dieses Symptomenkomplexes durch Fortfall eines, die Sexualentwicklung hemmenden Hormons wird durch die Beobachtung dieser Störung bei rein mesencephalen Prozessen erschüttert. KWINT fand eine *Pubertas praecox* bei einem angeborenen Hydrocephalus internus<sup>1</sup> und HELLNER bei einem Mädchen mit tuberkulöser Encephalitis. Gegen einen Ausfall der Epiphysenfunktion spricht weiter der Umstand, daß bei den Teratomen meist noch Reste von intakten Epiphysengewebe gefunden werden. Pinealome, deren Zellen alle die Charakteristika der Pinealzellen aufweisen (LIEBERT), führen im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Adenomen anderer endokriner Drüsen zu keinen Symptomen, die auf eine inkretorische Leistung hinweisen. Völlige Zerstörung der Epiphyse führt nicht zur *Pubertas praecox*, sie kann symptomlos bleiben. Bei einem 25jährigen Manne, bei dem das Organ durch eine Cyste völlig zerstört war, beobachtete v. KUP ein vorzeitiges Altern.

Aus diesen Tatsachen läßt sich der Schluß, daß die Zirbel ein innersekretorisch tätiges Organ ist, ebensowenig mit Sicherheit ableiten wie aus den anatomischen und experimentellen Befunden. Die meisten Untersucher und Autoren sind daher mit dieser Schlußfolgerung auch äußerst vorsichtig und zurückhaltend. BERBLINGER vertritt die Auffassung, daß die für die Sexualentwicklung maßgebenden Zwischenhirnzentren von der Hypophyse fördernde, von der Epiphyse hemmende Impulse empfangen. Letztere brauchen, wie BENDA betont, nicht notwendig durch ein Inkret vermittelt zu werden, sondern können auch rein nervöser Natur sein. Entsprechend dieser Auffassung unterschied BERBLINGER neben der suprarenalen und genitalen Form der *Pubertas praecox* eine pineale und diencephale. Bei der Zusammengehörigkeit der Zentren ist es nahe-

<sup>1</sup> Vgl. FOERSTER: Z. Neur. 94, H. 4, 520—524.



liegend, die Fettstoffwechselstörungen bei Tumoren der Zirbel, denen häufig adenomartige Hypertrophie zugrunde liegt (MARBURG, KUP), auch auf eine Zwischenhirnschädigung zu beziehen.

### Literatur.

- ANDERSEN, D. H. and A. WOLF: J. of Physiol. **81**, 49 (1934). — ASCHNER, B.: Zbl. Gynäk. **1**, 771 (1931). — Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH. Bd. 1, S. 247. Leipzig 1932. — ASKANAZY, M.: Z. Krebsforsch. **9**, 3 (1910). — Frankf. Z. Path. **24**, 58 (1921). — ASKANAZY, M. u. BRACK: Virchows Arch. **234**, 1 (1921).
- BAILEY and JELIFFE: Arch. int. Med. **8**, 851 (1911). — BENDA: Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH, Bd. 1, S. 1098. Leipzig 1932. — BERBLINGER, W.: Virchows Arch. **227**, Beih. (1920). — Z. Neur. **85** (1925). — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 8, S. 681. 1926. — Erg. Med. **14**, 245 (1926). — Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1956. — BRANDENBURG, E.: Endokrinol. **4**, 80 (1929). — BURGER, K.: Zbl. Gynäk. **1933**, 634.
- CALVET, J.: L'Epiphyse. Paris: Baillière et fils 1934. — CLEMENTE, G.: Giorn. Biol. e Med. sper. **1**, 44 (1923/24).
- DANDY, W. R.: J. of exper. Med. **22**, 237 (1915). — Surg. etc. **33**, 113 (1921). — DEL RIO-HORTEGA, P.: Arch. de Neurobiol. **9**, 26, 139 (1929). — Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **56**, 282 (1930). — Zit. nach BENDA. — DIMITROVA: Zit. nach BENDA. — Naturwiss. **17**, 920 (1929). — DYES: Nervenarzt **9**, 11 (1936).
- ENGEL, P.: Erg. inn. Med. **50**, 116 (1936).
- FLEISCHMANN, W.: Klin. Wschr. **1936 II**, 1047. — FOÀ, C.: Wien. med. Wschr. **1934 II**, 1149. — FRANKL-HOCHWART: Dtsch. Z. Nervenheilk. **37**, 455 (1909).
- HALDEMANN, K. O.: Arch. of Neur. **18**, 724 (1924). — HELLMER, H.: Med. Klin. **1936 I**, 1619. — HOFSTÄTTER, R.: Jb. Psychiatr. **37** (1916). — HORRAX, G.: Arch. of Neur. **35**, 215 (1936). — HORRAX, G. and BAILEY: Arch. of Neur. **19**, 349 (1928).
- IZAWA, C.: Amer. J. med. Sci. **166**, 18 (1923). — Trans. jap. path. Soc. **13**, 144 (1923). — Amer. J. Physiol. **77**, 126 (1926).
- KEENE and HALDEMANN: Arch. of Neur. **18** (1927). — KRABBE, K. H.: Endocrinology **7**, 379 (1923). — KUP, J. v.: Frankf. Z. Path. **48**, 318 (1935); **50**, 152 (1936). — KUX, E.: Beitr. path. Anat. **87**, 59 (1931). — KWINT: Dtsch. Z. Nervenheilk. **108**, 117 (1929).
- LIEBERT: Dtsch. Z. Nervenheilk. **108**, 101 (1929). — LÖWENTHAL, K.: Beitr. path. Anat. **67**, 207 (1920).
- MARBURG, O.: Erg. inn. Med. **10** (1913). — Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 257. — BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16. 1930. — McCORD, D. P. and C. PRATT: J. amer. med. Assoc. **1914 II**, 232.
- NORLIN, G. u. G. WELIN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **69**, 293 (1934).
- PELLIZZI: Rio. Neuropat. ecc. **5**, 193 (1910).
- QUAST, P.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **23**, 336 (1930).
- ROWNTREE, L. G., J. H. CLARK, A. STEINBERG, A. M. HANSON, N. H. EINHORN and W. A. SHANNON: Ann. int. Med. **9**, 359 (1935).
- SAPHIR, W.: Endocrinology **18**, 625 (1934). — SILBERSTEIN, F. u. P. ENGEL: Klin. Wschr. **1933 I**, 908.
- TAKÁCS, L.: Z. exper. Med. **97**, 204 (1935).
- VINÃES: C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 295 (1925). — VOLKMANN, R. v.: Z. Neur. **84**, 593 (1922).
- WALTER, F. K.: Sitzgsber. naturforsch. Ges. Rostock **5** (1913). — Z. Neur. **17** (1913); **74** (1922); **83** (1923). — WEINBERG, S. J. u. R. V. FLETCHER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 323 (1930).
- ZEITLIN, H.: Arch. of Neur. **34**, 567 (1935).
- Zusammenfassende Darstellung bei: BENDA, BERBLINGER, CALVET, ENGEL, MARBURG.

# Die Krankheiten der Nebennieren<sup>1</sup>.

Von A. JORES-Hamburg.

## Anatomische Vorbemerkung.

Ähnlich wie die Hypophyse besteht die Nebenniere aus einem drüsigen und neurotrophen Anteil. Bei den Selachiern findet sich ersterer als Interrenalkörper getrennt von letzterem. Bei allen höheren Wirbeltieren besteht eine Vereinigung mit dem dem Sympathicus entstammenden Adrenalgewebe. Beide Abschnitte bezeichnen wir auch heute noch, entsprechend den ersten anatomischen Angaben, als Mark- und Rindenteil.

Beim Menschen finden sich die Nebennieren in Höhe des 11. und 12. Brustwirbels als paariges Organ in dem Nierenfett, den Nieren annähernd aufliegend. Die rechte Nebenniere liegt der Leberkapsel dicht an und in nächster Nähe der Vena cava. Die linke Nebenniere wird von Milz und Pankreas überdeckt. Die Oberfläche der Organe ist leicht gefurcht mit einer stärkeren Einkerbung zum Hilus hin, der die Vena centralis und Lymphgefäße enthält, während Arterien und Nerven an verschiedenen Stellen die Kapsel durchdringen.

Die Gewichtsverhältnisse der Organe wechseln mit dem Alter. Die Nebennieren des Neugeborenen sind relativ schwer, dann unterliegen sie einer Involution und einem Umbau, der sich bis zur Pubertät hinzieht. Nach der Zusammenstellung von JAFFÉ und TANNENBERG beträgt das durchschnittliche Geburtsgewicht etwa 7 g. Dieses sinkt im Laufe des 1. Lebensjahres auf 3 g ab, um erst mit der Pubertät wieder das Geburtsgewicht zu erreichen. Man hat vermutet, daß diese großen Nebennieren des Neugeborenen die Folge einer hormonalen Stimulierung durch den mütterlichen Organismus sind (KÖHN). Diese Anschauung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, da das übergeordnete Hypophysenhormon (corticotropes Hormon) in der Gravidität vermehrt ausgeschieden wird. Beim Erwachsenen gelten 11–12 g als Durchschnittsgewicht. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß diese Zahlen zu hoch sind, da sie sich auf ein Material von an Krankheiten Verstorbenen stützen. MATERNA kommt bei Untersuchung der Nebennieren von Menschen, die eines plötzlichen Todes verstorben waren, ebenso wie HAMMAR zu einem Durchschnittsgewicht von 5–10 g.

Die Blutversorgung des Rinden- und Markteiles erfolgt getrennt durch 2 Arterien, die direkt aus der Aorta, zuweilen eine auch aus der Nierenarterie entspringen. Außerdem treten noch Äste aus den Art. phrenica inf., coeliaca und capsul. adiposa renis (SOLOTUCHIN) an das Organ heran. Die Arterien teilen sich in ein feines Netzwerk auf, das in der Z. ret. und dem Mark zum Teil aus wandungslosen Bluträumen besteht. Auch die Gefäße des Rindenabschnittes sammeln sich zum größten Teil in der Vena centralis. Zu einem kleinen Teil bestehen Verbindungen zu den Milz-, Pankreas- und Leberkapselfenen (KUTSCHERA, AICHBERGEN). Durch diese Verbindungen gelangt ein Teil des Blutes in die Pfortader, während die Zentralvene rechts in die Vena cava und links in die Vena renalis einmündet. An der Zentralvene findet sich ein starker Muskelwulst, der wohl in der Lage ist, den Blutabfluß zu drosseln.

Die Nebennieren erfahren ihre nervöse Versorgung durch den Nervus splanchnicus. Ob auch Fasern des Vagus das Organ erreichen, ist zweifelhaft. Die Splanchnicusfasern entstammen dem Ganglion semilunare, dem Plexus renalis und suprarenalis. Sie treten gemeinsam mit den Gefäßen durch die Kapsel. Ein Teil dieser Fasern versorgt die Rindenzellen. Ein größerer Teil zieht, ohne Seitenäste abzugeben, zum Mark. Diese Fasern sind marklos (ALPERT). Nach KOLLMER kommt es im Mark zu einer starken Aufspaltung in einzelne Fasern, die die Zellen mit einem feinen Netzwerk umspannen und zum Teil auch in das Innere der Zellen eintreten (ALPERT). Im Mark finden sich Ganglienzellen und Fasern, die von diesen ihren Ursprung nehmen. Die eigenartige Aufspaltung und Oberflächenvergrößerung des sympathischen Nervensystems im Mark hat an eine besondere Funktion denken lassen und die Vermutung nahegelegt, daß hier eine Sekretion direkt in die Nervenbahn hinein erfolgen kann (LICHTWITZ). Doch sind die experimentellen Stützen dieser Auffassung nicht bestätigt worden (RINDT und KAHN).

Mark- und Rindenanteil sind entwicklungsgeschichtlich und in ihrem Aufbau völlig verschieden. Ersterer beträgt etwa 10–20% des gesamten Organs. Zwischen beiden

<sup>1</sup> Diese und die folgenden Abschnitte sind, da für den Neurologen weniger wichtig, nur in ihren Grundzügen dargestellt.

Abschnitten besteht insbesondere bei den Säugetieren eine innige Verflechtung, die die Annahme nahelegt, daß auch gewisse funktionelle Beziehungen zwischen beiden Anteilen vorliegen müssen.

An der Rinde unterscheiden wir die Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis. Die Zona glomerulosa besteht aus einer 2—3reihigen Schicht kleiner, rundlicher Zellen mit einem sehr chromatinreichen Kern. Die Fasciculata, die den Hauptanteil der Rinde ausmacht, setzt sich aus Strängen großer Zellen mit einem hellwabigen Protoplasma zusammen. Die Zona reticularis ist wieder schmaler und zeigt kleine Zellen in regelloser Anordnung. Besonders auffallend ist der Gehalt der Rinde an fettfärbbaren Substanzen, bei denen es sich im wesentlichen um Cholesterin und Cholesterinester handelt. Über die Bedeutung dieser Lipide, die sich auf Grund des histochemischen Verhaltens überwiegend in den oberen  $\frac{2}{3}$  der Zona fasciculata, nur selten in der Zona reticularis und nie in der Zona glomerulosa oder dem Mark finden, ist nichts Sicheres bekannt, aber sehr viel vermutet worden. Die chemische Analyse hat im Gegensatz zu den histochemischen Methoden einen besonders reichlichen Gehalt des Markes an freiem Cholesterin ergeben, während Cholesterinester sich auf Mark und Rinde ziemlich gleichmäßig verteilen (LEULIER und RÉVOL). Schlußfolgerungen aus den mit histochemischen Methoden gewonnenen Ergebnissen sind daher kaum möglich. Der auffallende Befund läßt daran denken, daß die Lipide mit der inkretorischen Funktion des Organs in einem gewissen Zusammenhang stehen, zumal Beziehungen zwischen Cholesterinstoffwechsel und Nebennierenrinde experimentell sichergestellt sind (MEDVEI, THADDEA).

GROLLMANN hat jetzt als funktionell wie histologisch gesondertes Gewebe noch die „androgene“ Zone beschrieben. Diese Zone findet sich bei einigen Tierarten, besonders bei der Maus, im jugendlichen Alter. Sie bleibt bei Weibchen wie bei kastrierten Männchen erhalten (HOWARD, MILLER, MARTIN POLL). Beim Menschen entwickelt sie sich in der Fetalzeit und geht in dem 1. Lebensjahr zugrunde. Sie findet sich bei den Neugeborenen an der Grenze zwischen Rinde und Mark und wurde bisher als embryonale oder x-Zone morphologisch wie funktionell der Rinde zugerechnet. Nach GROLLMANN ist sie der Träger der Beziehungen zwischen Nebennieren und Genitalorganen. Beim Erwachsenen finden sich nur spärliche Reste, die aber den Ausgangspunkt für Tumoren darstellen können und dann das genito-renale Syndrom bewirken. Diese Hypothese verdient sicher große Beachtung. Der bisher nur unvollkommen erklärbare Untergang eines Teiles der Rindenzone nach der Geburt wie die Beziehungen der Rinde zu den Sexualdrüsen würden eine befriedigende Erklärung finden.

Mark- und Rindensubstanz zeigen eine enge Verflechtung. Versprengte Teile kommen in beiden Abschnitten vor. An dem Nierenhilus schlägt sich der Rindenteil in das Innere des Organs um. Die Marksubstanz besteht aus großen, scheinbar unregelmäßig angeordneten, polygonalen Zellen, die von einem feinen Reticulum umgeben sind. Der Kern der Zellen ist groß und bläschenförmig. Die Markzellen zeigen einen starken und für sie charakteristischen Gehalt an chromfärbbaren Substanzen (chromaphiles Gewebe). Chromgehalt wie Vakuolengehalt sind einem nicht unerheblichen Wechsel unterworfen und sollen der morphologische Ausdruck für die Bildung des Adrenalins sein. Geringe Chromierbarkeit und starker Vakuolengehalt werden als Zeichen einer vermehrten Adrenalinbildung angesprochen (STAEMMLER).

### Physiologische Vorbemerkung.

Die Nebennieren sind das einzige inkretorische Organ, das unbedingt lebenswichtig ist. An dieser Tatsache ändert auch die Feststellung wenig, daß gewisse Laboratoriumstiere, wie Ratten, ohne Nebenniere relativ lange leben können, da bei ihnen ein akzessorisches Rindengewebe sehr häufig vorhanden ist. Die Rinde ist lebenswichtig, während das Mark entbehrt werden kann. Bei Elasmobranchiern ist die Entfernung des Interrenalorganes von dem Tod der Tiere gefolgt, hingegen nicht die Entfernung des Markteiles (BIEDL und WIESEL). Die völlige Zerstörung des Markes ist auch bei Säugetieren mit dem Leben vereinbar.

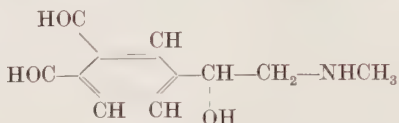
Nebennierenlose Tiere, die meist 2—3 Tage leben, zeigen Nahrungsverweigerung, Erbrechen, allgemeine große Hinfälligkeit und starke Muskelschwäche. Bei der Autopsie finden sich eine Blutüberfüllung des Intestinaltraktes mit Geschwüren, Nekrosen in der Leber (BANTING und GAIRNS), Hyperämie und Fettablagerung in den Nieren (HARTMANN und Mitarbeiter) und eine Vergrößerung des lymphatischen Apparates und der Thymus (JAFFE, BANTING und GAIRNS). Die Stoffwechselstörungen sowie die Änderungen in der chemischen



Zusammensetzung des Blutes stimmen mit den bei der menschlichen Nebenniereninsuffizienz erhobenen Befunden völlig überein. Sie werden daher an dieser Stelle besprochen.

Die Nebennieren produzieren 2 Substanzen, das Adrenalin und das Cortin. Ob es sich bei letzterer um einen chemisch einheitlichen Körper handelt oder um eine Gruppe von chemisch naheverwandten Substanzen ist noch nicht entschieden, letzteres wahrscheinlicher.

Das Adrenalin, das sich durch Farbreaktionen (Grünfärbung mit Eisenchlorid, Braunfärbung mit Kaliumbichromat) nachweisen läßt, wurde 1901 von TAKAMINE aus der Nebenniere isoliert und 1904 von STOLZ synthetisch dargestellt. Es hat die Formel:



Die Frage des Bildungsortes in der Nebenniere ist auch heute noch trotz zahlreicher diesbezüglicher Untersuchungen nicht mit Sicherheit entschieden. Bei einwandfreier Methode findet es sich nur im Mark (LEULIER und RÉVOL), doch sind in neuerer Zeit wieder eine Reihe von Arbeiten publiziert worden, aus denen sich ergibt, daß in der Rinde eine Vorstufe des Adrenalins vorhanden ist (s. z. B. ABELONS und ARGAND). Nach SCHULER erfolgt die Bildung des Adrenalins aus Tyramin. Überlebende Gewebsschnitte des Markes sind zu dieser Bildung fähig, nicht solche des Rindenanteils.

So vielseitig und intensiv die Wirkungen des Adrenalins als Pharmakon sind (TRENDELENBURG-GROLLMANN), so wenig sind wir einstweilen noch über seine physiologischen Aufgaben unterrichtet. Es ist naheliegend, aus den Wirkungen des Hormons als Pharmakon auf seine Funktionen zu schließen, doch ist dieser Schluß nicht unbedingt berechtigt. Die Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpation lassen sich durch Adrenalin nicht beeinflussen. Es ist möglich, daß das übrige chromaffine Gewebe bei Fortfall der Nebenniere vikarierend eintritt. Doch ist es auffallend, daß im Gegensatz zu sonstigen Beobachtungen dieses Gewebe nach Entfernung der Nebennieren keine Hypertrophie oder sonstige Zeichen einer vermehrten Tätigkeit aufweist (WISLOCKI u. a.). Bei der Ratte hat sich kein chromaffines Gewebe gefunden und doch überlebt dieses Tier die Adrenalektomie besonders gut. Adrenalin ist keine lebensnotwendige Substanz.

Das Hormon ist im Nebennierenvenenblut nachweisbar so lange die nervöse Versorgung des Organs intakt ist. Die Angaben über den Gehalt sind sehr verschieden, da Reize zur Adrenalinausschüttung bei derartigen Versuchen schwer vermeidbar sind. Im peripheren Blut gelang der Nachweis nur v. EULER. Eine große Zahl von Untersuchungen beschäftigt sich mit der Frage der Änderungen der Adrenalinsekretion bei den verschiedensten Reizen chemischer, toxikologischer wie nervöser Natur (s. GROLLMANN).

Auf Grund der pharmakologischen Wirkungen ist es naheliegend, anzunehmen, daß das Adrenalin das sympathische Nervensystem und die von diesem innervierten Organe tonisiert. In erster Linie hat man immer wieder an eine Beeinflussung des Gefäßtonus und Regulierung des Blutzuckers und Blutdruckes gedacht (s. z. B. die Versuche von HEYMANNs). Der Blutdruck bleibt, wie schon HOSKINS und McCURE 1912 zeigten, nach Ligatur der Nebennierenvenen unbeeinflusst. CANNON und Mitarbeiter konnten an nicht narkotisierten Katzen, bei denen vorher das Herz denerviert war, nach Ausschaltung der Nebennierensekretion keine Änderungen der Pulsfrequenz nachweisen. Hingegen kommt es zu einer Frequenzsteigerung infolge vermehrter Adrenalinausschüttung als Folge von Furcht, Schmerz, Schreck, Kälte und Asphyxie. Auch das Absinken des

Blutzuckers nicht nur unter eine „kritische“ Grenze führt, wie MEYTHALER zeigte, zu einer Adrenalinausschüttung. CANNON hat die Theorie aufgestellt, daß das Adrenalin die Funktion einer Sicherungs- oder Notfallsreaktion („emergency function“) habe. Doch sind diese Theorie wie die Versuche, auf die sie sich stützen, nicht unwidersprochen geblieben (STEWART, ROGOFF, GLEY und QUINQUAUD). An der Tatsache der Adrenalinausschüttung nach zahlreichen Reizen ist nicht zu zweifeln. Es ist fraglich, ob die Menge des Adrenalins ausreichend ist, die Notfallsreaktionen auszulösen. Dieser Einwand wird hinfällig, wenn sich die Befunde von ANNAN, HUSZAK, SVIRBELY und SZENT GYÖRGYI bestätigen, nach denen die Nebennieren nicht Adrenalin, sondern einen anderen Körper, Novadrenalin, sezernieren, der etwa 20mal wirksamer ist als Adrenalin. Schweregender ist die Tatsache, daß adrenaletomierte Katzen nur unter der Wirkung von Rindenhormon alle Sicherungsreaktionen CANNONS aufweisen.

Immer wieder taucht in der Literatur die Meinung auf, daß zwischen Rinde und Mark und ihren Hormonen ein funktioneller Zusammenhang bestehen muß. Diese Auffassung wird von TREDELENBURG völlig abgelehnt, der sogar davor warnt, aus diesem zufälligen Zusammentreffen beider Gewebsabschnitte derartige Schlüsse zu ziehen. In neuerer Zeit ist die These vertreten worden, daß das Adrenalin auf Grund seiner chemischen Eigenschaften zur Stabilisierung des Cortins dient. Diese Anschauung findet eine Stütze in den Befunden von SJÖSTRAND, der feststellte, daß dieselben Reize, die eine Adrenalinausschüttung bewirken, auch die Durchblutung der Rinde stark fördern und dadurch gleichzeitig zu einer Cortinausschüttung führen.

Die Erforschung des Cortins wurde durch das Verfahren zu seiner Gewinnung von SWINGLE und PFIFFNER ermöglicht. Es besteht wahrscheinlich nicht aus einer einheitlichen Substanz, sondern aus einem Gemisch chemisch nahe verwandter Körper mit einheitlichem Grundskelet. KENDALL hat 1934 zuerst Krystalle gewonnen von der Zusammensetzung  $C_{20}H_{30}O_5$ . (Nach neueren Mitteilungen  $C_{21}H_{34}O_5$ .) Diese Substanz war in der Lage, die Lebensdauer von nebennierenlosen Hunden wie von Addison-kranken Menschen zu verlängern, hatte jedoch keine Wirkung auf den Blutharnstoff und Kochsalzgehalt. Die weitere Aufarbeitung dieser Krystallfraktion durch PFIFFNER, WINTERSTEINER und VARS führte zu 5 verschiedenen Fraktionen, die aber biologisch inaktiv waren. SCHMITZ und KÜHNAU gelangten zu 3 verschiedenen Substanzen. REICHSTEIN berichtet jetzt über die Darstellung von Krystallfraktionen, die in ihrem chemischen Aufbau größte Ähnlichkeit mit dem männlichen Sexualhormon aufwiesen und sich auch im Hahnenkammtest als wirksam zeigten. Eine dieser Substanzen bezeichnet REICHSTEIN als Andrenosteron. BROWELL und Mitarbeiter isolierten einen Stoff, der bei nebennierenlosen Ratten die Lactation unterhielt, den sie als „Cortilactin“ bezeichneten.

Das Cortin ist in der Lage alle Ausfallserscheinungen, die wir beim nebennierenlosen Tier und auch Addison-kranken Menschen beobachten, restlos zu beheben. Über den Angriffspunkt wie den Wirkungsmechanismus auf die verschiedenen schwer gestörten Organfunktionen wie chemischen Prozesse wissen wir noch nichts. Besonders interessant sind die Befunde von VERZAR und LASZT, die ergeben, daß eine Hauptaufgabe des Hormons die Überführung von Lactoflavin in Lactoflavinphosphorsäure ist, den wesentlichsten Teil des gelben Atmungsfermentes. Nebennierenlose Tiere lassen sich nach VERZAR ebenso wie durch Rindenextrakte auch durch Lactoflavinphosphorsäure, hingegen nicht durch Lactoflavin, am Leben erhalten.

In der Nebennierenrinde finden sich noch 2 stark reduzierende Substanzen, von denen es möglich ist, daß sie für die Funktion des Organs eine gewisse Bedeutung haben. Die Rinde ist nach BINET und WELLER das an Glutathion reichste Organ und soll auch unter Zusatz von Cystin und Glutaminsäure Glutathion bilden können. Auch der Gehalt an Ascorbinsäure ist recht erheblich. Er wird von DEOTTO als dreimal so hoch wie im

Citronensaft angegeben. Nach Beseitigung von hemmenden Substanzen hat sich Ascorbinsäure auch im Mark gefunden (HUSZÁK, HARRIS und RAY). Eine lebenswichtige Funktion kommt der Ascorbinsäure in der Nebenniere nicht zu. Beim skorbutkranken Meerschweinchen verarmen die Nebennieren auch an Ascorbinsäure. Nebennierenextrakt ist aber nicht in der Lage, den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen, ebensowenig wie Ascorbinsäure die Nebennierenausfallserscheinungen behebt. Beim Hund, dessen Organismus zur Ascorbinsäurebildung befähigt ist, entwickelt sich nach Entfernung der Nebennieren und C-freier Nahrung kein Skorbut (VARS und PFIFFNER). So bleibt zunächst nur die Annahme, daß die Ascorbinsäure zur Stabilisierung des Cortins eine Bedeutung hat.

## Klinik.

Wie bei einer Reihe anderer Erkrankungen innersekretorischer Drüsen können wir auch bei der Nebenniere Zustände unterscheiden, die mit einer Hyper- und solche, die mit einer Hypofunktion des Organs in Zusammenhang stehen. Eine Hyperfunktion entwickelt sich als Folge bestimmter Tumoren der Mark- oder auch Rindenzellen, eine Hypofunktion, wenn die Nebennierenrinde durch Krankheitsprozesse, Traumen oder Blutungen zerstört wird.

### Hypofunktion (ADDISONsche Krankheit).

**Symptomatologie.** Die im Jahre 1855 von dem englischen Arzt ADDISON in einer klassischen Schilderung dargestellte Erkrankung ist die Folge eines weitgehenden Schwundes der Nebennierenrinde. Die Hauptsymptome des Krankheitsbildes, das sich meist im mittleren Lebensalter und nach ROWNTREE und SNELL in  $\frac{2}{3}$  aller Fälle bei Männern entwickelt, sind eine allgemeine Asthenie, Pigmentation, gastro-intestinale Symptome und ein niedriger Blutdruck. Allgemeine Hinfälligkeit und hochgradige Muskelschwäche sind, besonders in den Endstadien, Kardinalsymptome, die nie vermißt werden. Gastro-intestinale Störungen fand MARAÑON in 88% von 160 Fällen. Am häufigsten waren Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle, weniger häufig Singultus, Verstopfung, Pseudoperitonitis und Heißhunger. Besonders wichtig und auffallend sind die Pigmentationen, die sich am ganzen Körper finden, unter Bevorzugung derjenigen Stellen, die einem Druck durch die Kleidung ausgesetzt sind. Pigmentationen der Schleimhäute (Wangen, Gaumen, Vagina) sind für das Vorliegen einer ADDISONschen Krankheit beweisend. Die abnormen Pigmentationen sind nicht in jedem Falle vorhanden. Es gibt zweifelsfreie Beobachtungen, in denen sie völlig fehlten (ROWNTREE und SNELL). R. SCHMIDT vermißte sie in keiner seiner 25 Beobachtungen. Die Pigmentationen stehen mit der Dauer der Erkrankung in einem Zusammenhang. Bei langdauernden Erkrankungen werden sie kaum je vermißt. Ursache und Entstehung dieser Pigmentationen sind noch nicht geklärt. Nach Rindenhormonbehandlung bilden sie sich zurück, das spricht gegen die Bedeutung des Adrenalins in ihrer Entstehung, die früher vermutet worden ist. Auch an einen Zusammenhang mit dem Vitamin C ist gedacht worden, da wir ähnliche Pigmentierungen, die auf eine mangelhafte C-Resorption zurückgeführt werden, bei gastro-intestinalen Störungen kennen. Doch spricht das Fehlen von Pigmentierungen bei dem Skorbut dagegen, daß der Vitamin C-Mangel die einzige Ursache darstellt (MORAWITZ).

Die Hälfte aller Fälle zeigt eine Sub- oder Anacidität. Der erniedrigte Blutdruck, der meist verbunden ist mit einem auffallend kleinen und asthenischen Herzen, ist auf Grund neuerer amerikanischer Arbeiten früher in seiner differentialdiagnostischen Bedeutung etwas überschätzt worden. SNELL und ROWNTREE fanden in  $\frac{1}{4}$  ihrer Fälle einen systolischen Druck von 105 mm Hg und darüber. LEGRAND und SÉCILLON beschrieben einen autoptisch sichergestellten Fall mit einem Blutdruck von 150 mm Hg. Doch macht R. SCHMIDT darauf aufmerksam, daß es weniger auf die absolute als relative Blutdruckhöhe ankommt. In Fällen von primär erhöhtem Blutdruck findet sich im Verlauf der



Erkrankungen immer ein Absinken. In den Finalstadien wie in den krisenartig auftretenden schweren Zuständen finden sich charakteristische Änderungen im Elektrokardiogramm (SAMPAYO und Mitarbeiter). THADDEA beobachtete schwere Zeichen einer Myocardschädigung mit S-T-Depression in Ableitung 2 und 3 und einem negativen T in Ableitung 3.

Unter den Stoffwechselstörungen beanspruchen diejenigen des Kohlehydratstoffwechsels erhöhtes Interesse. Der Blutzucker ist erniedrigt und kann hypoglykämische Werte erreichen (PORGES). Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist stark erhöht, die gegenüber Adrenalin deutlich herabgesetzt. Die Leber und auch die Muskulatur zeigen verminderte Glykogenwerte (BRITTON und Mitarbeiter). Trotz der pharmakologisch sichergestellten Wirkung des Adrenalins auf den Blutzucker ist auch die Störung im Kohlehydratstoffwechsel Folge des Rindenausfalls (HOUSSAY und LEWIS). Der Kohlehydratstoffwechsel ist nach BRITTON und SILVETTE der Hauptangriffspunkt des Cortins.

Blutzusammensetzung und Blutelemente zeigen in finalen Zuständen und in der Addisonkrise Änderungen wie wir sie auch von dem nebennierenlosen Tier her kennen. Außerhalb dieser Zeit werden diese Störungen vermißt. Als Folge einer starken Bluteindickung finden sich erhöhte Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, eine Zunahme des Gesamteiweißgehaltes, der Viscosität und eine verlangsamte Blutsenkung (THADDEA). Die Harnmenge ist klein und die Ausscheidung bei Belastung im Wasserversuch ungenügend. Außerhalb der Krise sind eine hypochrome Anämie und eine beschleunigte Senkung die Regel.

Die Rest-N Werte (BANTING und GAIRNS, HARROP und Mitarbeiter) und der Cholesteringehalt des Blutes sind erhöht, die Kochsalzwerte stark erniedrigt. Während alle diese Änderungen durch Rindenhormonzufuhr reparabel sind, bleiben die Cl-Werte niedrig (ALLOTT, OXON und LOND).

Der Grundumsatz ist bei nebennierenlosen Tieren fast immer, bei Menschen nur in etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle (ROWNTREE und SNELL) erniedrigt. Mit großer Regelmäßigkeit ist die Funktion der Sexualdrüsen gestört. Bei Männern finden wir Impotenz und mangelnde Libido, bei Frauen Oligo- bzw. Amenorrhöe. Doch sind diese Störungen nicht die Regel, gelegentlich ist die Sexualfunktion normal. In der gesamten Weltliteratur sind nach NEUMANN sogar 10 Fälle beschrieben, in denen Frauen gravide wurden und normal geboren haben.

Schmerzen in der Lumbalgegend sind sehr häufig, ebenso wie Neuralgien und Parästhesien. Die allgemeine Asthenie ist auch in psychischer Hinsicht ausgeprägt. Die Stimmung der Kranken ist mürrisch, weinerlich und überempfindlich. Die trotz der großen Schwäche bestehende Schlaflosigkeit kann sehr quälend sein (R. SCHMIDT). In dem finalen Koma finden sich schwere psychotische Zustände, die denen des Coma hypoglykaemicum ähneln.

Die Prognose der Erkrankung, die früher restlos infaust war, beginnt sich heute, dank der wirksamen Cortintherapie zu bessern. Verlauf wie Schwere des Zustandes hängen von dem zugrunde liegenden Prozeß ab. Neben Fällen, die infolge von Hämorrhagien, Unfällen und schweren Tuberkulosen ganz akut innerhalb von wenigen Wochen zum Tode führen, kennen wir solche, die sich über Jahre hin erstrecken. Spontane Remissionen sind selten. Plötzlich und unerwartet auftretende Verschlechterungen mit Eintritt des Todes oder einer Krise werden immer wieder beschrieben.

**Diagnose.** Die Diagnose der Erkrankung ist in den ausgesprochenen Fällen nicht schwer. Es muß nur bedacht werden, daß Kardinalsymptome, wie die Pigmentation und der niedrige Blutdruck, auch fehlen können. Röntgenologisch lassen sich häufig Kalkschatten darstellen (LITTEN u. a.). Differentialdiagnostisch kommt eine Abgrenzung gegenüber der SIMMONDSSCHEN Krankheit und der Magersucht in Frage (s. dort).

**Therapie.** Therapeutisch hat sich die Rindenhormonbehandlung in Kombination mit Ascorbinsäure ausgezeichnet bewährt. Von MARINE, BAUMANN, RIVOIR u. a. wurde auf die Wichtigkeit einer ausreichenden Zufuhr von Kochsalz (10 g pro die, per os oder jeden 2. Tag 20 ccm einer 10%igen Lösung intravenös) hingewiesen sowie die Kombination mit Cystein empfohlen.

**Ätiologie.** Die ADDISONsche Krankheit entwickelt sich, wenn etwa 90% der Nebennierenrinde zerstört bzw. funktionsuntätig sind. Bei den seltenen Fällen einseitiger Erkrankungen muß man mit einer funktionellen Minderwertigkeit auch der anderen Seite rechnen (EHRMANN und DINKIN). Das Mark kann völlig intakt bleiben (WELLS). Auf Grund einer Analyse von 566 Fällen fand GUTTMANN in 68,3% eine Tuberkulose, in 19,4% eine primäre Atrophie, in 1,7% eine Amyloidose und in 1,2% einen Tumor als Krankheitsursache. Die Lues ist nach EHRMANN und DINKIN als weitere Ursache gelegentlich beobachtet worden. CROSBY macht darauf aufmerksam, daß auch kongenitale Defektbildungen zuweilen erst im vorgeschrittenen Alter zu einem manifesten Addison führen. Die Frage nach der Ursache der primären Atrophie, über die sehr viel diskutiert worden ist, wird durch neuere amerikanische Arbeiten einer Lösung näher gebracht. Durch die Untersuchungen von CROOKE und RUSSELL u. a. ist es bekannt, daß bei der ADDISONschen Krankheit häufig ein Schwund der basophilen Zellen der Hypophyse gefunden wird. NICHOLSON stellte nun fest, daß bei nebennierenlosen Hunden, die durch Kochsalzzufuhr lange Zeit am Leben erhalten wurden, die Hypophyse einen normalen Gehalt an basophilen Zellen aufwies. Bei der Untersuchung der Hypophysen einer Reihe von Addisonfällen fand er, daß der Schwund der basophilen Zellen nur dann vorhanden war, wenn der Erkrankung eine primäre Atrophie und nicht dann, wenn eine Tuberkulose zugrunde lag. Die primäre Ursache dieser Form der Addisonerkrankung liegt auf Grund dieser Befunde in dem Schwund der basophilen Zellen der Hypophyse. Wir hätten damit das Gegenstück zu dem Morbus Cushing vor uns (s. Hypophyse).

Die gesamten Symptome der Addisonerkrankung können wir heute auf den Ausfall des Cortins zurückführen. Es besteht eine völlige Analogie zwischen den Befunden am nebennierenlosen Tier und denen am Addison-kranken Menschen. Durch Zufuhr von Cortin gelingt es, beide Störungen restlos zu beheben. Nur über Angriffspunkt und Wirkungsweise des Cortins ist noch relativ wenig bekannt (s. physiologischer Teil).

Eine konstitutionelle Schwäche der Nebennieren auf kongenitaler, meist auch familiärer Basis beschrieben EHRMANN und DINKIN als „Addisonismus“, nachdem schon andere Forscher vor ihnen (PENDE) ähnliche Zusammenhänge vermutet hatten. Es handelt sich um einen asthenischen Menschentyp, der, um die Diagnose des Addisonismus zu rechtfertigen, nach EHRMANN mindestens zwei für den Addison charakteristische Symptome bieten soll. Trotz einer allgemeinen Schwäche sind die Kranken durchaus leistungs- und arbeitsfähig, zeigen aber eine erhöhte Empfänglichkeit wie auch Empfindlichkeit gegenüber Infektionen. Auf dem Boden von Infekten oder anderen äußeren Anlässen (Geburt) kann es zu der Auslösung des manifesten Addison kommen. Diese Zustände einer Minderfunktion der Nebennieren brauchen keine Symptome zu machen. Sie werden erst bei Belastungen manifest. Manch plötzlicher und unerwarteter Todesfall, z. B. nach Operationen, beruht auf einem derartigen Versagen der Nebennieren (BREITFELLER und HERBST). Es ergeben sich auch Beziehungen zu dem Status thymico-lymphaticus. Der lymphatische Apparat zeigt bei diesen Menschen ebenso wie bei den nebennierenlosen Tieren eine besonders starke Ausbildung. Bei allen Infektionen spielen die Nebennieren in der Infektabwehr eine hervorragende Rolle. Der Tod an Infektionskrankheit, besonders der Diphtherie, ist nicht selten die Folge des Versagens der Nebennieren. Für diese Zusammenhänge spricht neben den eindeutigen pathologisch-

anatomischen Befunden die in neuerer Zeit gemachten Beobachtungen, daß es insbesondere bei maligner Diphtherie gelingt, die Kranken durch Cortin und Askorbinsäure zu retten.

## Hyperfunktion.

### 1. Hyperfunktion der Rinde (Interrenalismus).

Eine große Zahl der Rindenadenome führt zu keinerlei innersekretorischen Symptomen. Nur ein kleiner Teil hat einen Symptomenkomplex zur Folge, den wir als genito-renales Syndrom bezeichnen. Die Symptome sind verschieden, je nachdem, ob sich die Erkrankung vor oder nach der Geschlechtsreife entwickelt (s. S. 411).

Der Interrenalismus im jugendlichen Alter beginnt in den ersten beiden Lebensjahren. Das weibliche Geschlecht überwiegt stark. Unter 24 Fällen fand GROLLMANN 19 Mädchen und 5 Jungen. Es entwickelt sich eine Pubertas praecox, die sich in Auftreten der Sekundärbehaarung, Hypertrophie der äußeren Genitalien und Änderungen der Körperbeschaffenheit im Sinne der vorzeitigen Reife äußert. (Kindlicher Herkules.) Im Gegensatz zu der Pubertas praecox als Folge einer Erkrankung der Zirbeldrüse kommt es nicht zu der Bildung reifer Geschlechtszellen, und auch die Psyche bleibt auf kindlicher Stufe stehen (GORDON und BROWDER, GROLLMANN). Heterosexuelle Merkmale sind bei dem weiblichen Geschlecht nicht selten.

Die Entwicklung des Krankheitsbildes jenseits der Pubertät wird fast ausschließlich bei Frauen beobachtet und führt zu einer Vermännlichung. Das Krankheitsbild gleicht in vielen Teilen dem Morbus Cushing (s. dort) und ist von diesem häufig überhaupt nicht zu unterscheiden. In der Regel ist jedoch die Behaarung, die abnorme Vergrößerung der Klitoris und die gesamte Vermännlichung, die sich auch in psychischer Hinsicht äußert, bei den Nebennierentumoren ausgeprägter als bei dem Morbus Cushing. Vagina, Brüste und Labien atrophieren, die Ovarien fanden BROSTER und VINES cystisch degeneriert. Es tritt eine Amenorrhöe auf. An weiteren Symptomen werden genannt Übelkeit, Migräne und trotz eines kräftigen männlichen Körperbautyps allgemeine Schwäche und Hinfälligkeit. Bei Männern kommt eine Feminisierung zur Beobachtung (s. HOLL).

Der Zusammenhang der Erkrankung mit Nebennierenrindentumoren ergibt sich eindeutig aus der wiederholt beobachteten Tatsache einer völligen Rückbildung sämtlicher Symptome nach operativer Entfernung des Tumors. Die Tumoren müssen die Produzenten einer Substanz sein, die spezifisch, auf die Keimdrüsen aber im heterosexuellen Sinne, einwirkt (I. BAUER). Die wirksame Substanz kann mit dem Cortin nicht identisch sein, da es im Experiment nie in eindeutiger Weise gelungen ist, durch Cortinzufuhr ähnliche Symptome hervorzurufen. Die oben erwähnten Befunde von REICHSTEIN, dem die Isolierung einer Substanz (Adrenosteron) gelang, die sich im Hahnenkammtest als wirksam erwies, zeigen, daß dem männlichen Sexualhormon sehr ähnlich gebaute Körper in der Rinde vorkommen. Die Theorie von GROLLMANN verdient hier die größte Beachtung. Wie bereits erwähnt, unterscheidet GROLLMANN noch eine besondere Zone der Rinde als androgene Zone, die sich normalerweise in dem 1. Lebensjahr zurückbildet. Die Pubertas praecox beruht nach GROLLMANN auf einer mangelnden Rückbildung dieser Zone und der Interrenalismus auf Tumoren, die ihren Ausgangspunkt von Resten der Zellen dieser Zone nehmen. Die Entwicklung von Adenomen aus den übrigen Rindenzonen bleibt meist symptomlos. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß diese Hypothese von GROLLMANN in der Lage ist, manchen Widerspruch zu klären und sicher einer eingehenden Prüfung bedarf.



## 2. Hyperfunktion des Markes.

Von den Tumoren des Nebennierenmarkes bewirken nur die Paragangliome oder Phäochromocytome, die sich von den chromophilen Zellen ableiten, ein charakteristisches Krankheitsbild, das auf eine vermehrte Adrenalinsekretion zurückgeführt werden kann. Die Tumoren sind selten. EISENBERG und WALLERSTEIN stellten 53 Fälle zusammen. Von diesen waren nur 5 maligne und doppelseitig, die übrigen benigne und fanden sich fast alle rechts. GÄRTNER berichtete 1935 vom klinischen Gesichtspunkt aus über 22 Fälle. Die Krankheit entwickelt sich allmählich und vorwiegend im mittleren Lebensalter. Das Krankheitsbild ist durch Anfälle, die mit kurzen Unterbrechungen mehrere Stunden dauern, charakterisiert. KALK gibt folgende Beschreibung dieser Anfälle: Sie setzen plötzlich ein und können durch psychische Erregung, körperliche Anstrengung oder künstlich durch Druck auf den Tumor ausgelöst werden. Es tritt starke Blässe des Gesichtes und der Extremitäten, ein Angstgefühl mit Schmerzen unter dem Brustbein, Herzklopfen und Ohrensausen auf. Die Pulsfrequenz steigt. Der Blutdruck kann Werte bis zu 300 mm Hg erreichen. Die Pupillen werden weit, Blutzucker und Körpertemperatur steigen an. Diese Zustände werden von kurzen Pausen mit Rötung des Gesichtes, Schweißausbruch und plötzlichem Blutdruckabfall unterbrochen. In der anfallsfreien Zeit besteht relatives Wohlbefinden. Der Blutdruck kann normal sein, gelegentlich ist aber auch eine dauernde Hypertonie beobachtet (VOLHARD, OBERLING und JUNG). Einen echten Diabetes fanden BIEBL und WICHELS, Herzhypertrophie, sklerotische Gefäßveränderungen, Retinablutungen und eine Albuminurie sind häufig. Verwechslungen mit renalem Hochdruck sind möglich, doch hat sich die Niere autopsisch immer intakt gefunden. Bei längerer Dauer führt die Erkrankung zum Tode. Nicht selten ist eine Apoplexie die Todesursache (GÄRTNER). Wird die Erkrankung in vivo diagnostiziert, so ist sie durch Operation heilbar (MAYO, SHIPLEY, KALK). Der Tumor fand sich, mit Ausnahme der Beobachtung von LABBÉ und Mitarbeitern, immer rechts. Der Zusammenhang des Krankheitsbildes mit einer vermehrten Adrenalinproduktion ergibt sich eindeutig aus der Beobachtung von KALK und BÜCHNER, die in dem 290 g schweren Tumor 375—500 mg Adrenalin nachweisen konnten, während die normale Nebenniere des Menschen nach TRENDLENBURG 7.3—9 mg enthält. Dasselbe Krankheitsbild kann sich auch entwickeln, wenn die Tumoren von anderen Organen des chromaffinen Systems ausgehen (s. z. B. die Beobachtung eines Tumors des ZÜKKERKANDLSchen Organs von REICHHARDT).

## Literatur.

- ABELONS, I. E. et R. ARGAND: C. r. Acad. Sci. Paris **193**, 369 (1931). — ADDISON: On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855. — ALLOTT, E. N., B. M. OXON and C. P. LOND: Lancet **1936 II**, 1406. — ALPERT, L. K.: Anat. Rec. **50**, 221 (1931). — ANNAN, S., H. HUSZAK, J. L. SVIRBELY and SZENT-GYÖRGYI: J. of Physiol. **76**, 181 (1932). — BANTING, F. G. and S. GAIRNS: Amer. J. Physiol. **77**, 100 (1926). — BAUER, I.: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 565. — BIEBL u. WICHELS: Virchows Arch. **257**, 182 (1926). — BIEDL, A. u. J. WIESEL: Pflügers Arch. **91**, 434 (1902). — BINET, L. et G. WELLER: Paris méd. **1933 II**, 31. — BREITFELLER, M. u. K. HERBST: Dtsch. Z. Chir. **247**, 123 (1936). — BRITTON, S. W. and H. SILVETTE: Amer. J. Physiol. **100**, 693 (1932); **107**, 190 (1934). — BROSTER, L. R. and H. W. C. VINES: The Adrenal Cortex. London 1933. — BROWELL, R. A., I. E. LOCKWOOD and F. A. HARTMANN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 783 (1933). — BÜCHNER, F.: Klin. Wschr. **1934 I**, 617. — CANNON, W. B.: Endocrinology **2**, 171 (1922). — Amer. J. Physiol. **98**, 447 (1931). — CANNON, W. B. and H. GRAY: Amer. J. Physiol. **34**, 232 (1914). — CANNON, W. B. and R. G. HOSKINS: Amer. J. Physiol. **29**, 274 (1911). — CANNON, W. B., M. A. McIVER and S. W. BLISS: Amer. J. Physiol. **69**, 46 (1924). — CANNON, W. B., A. QUERIDO, S. W. BRITTON and E. M. BRIGHT: Amer. J. Physiol. **79**, 466 (1927). — COREY, E. L. and S. W. BRITTON:

Amer. J. Physiol. **99**, 33 (1931). — CROOKE, A. G. and D. S. RUSSELL: J. of Path. **90**, 255 (1935). — CROSBY, E. H.: Arch. of Path. **10**, 38 (1930).

DEOTTO, R.: Z. Vitaminforsch. **2**, 128 (1933).

EHRMANN, R. u. L. DINKIN: Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH, Bd. 3, 1, S. 281. 1928. — EISENBERG, A. A. and H. WALLERSTEIN: Arch. of Path. **14**, 818 (1932). — EULER, U. S. v.: Arch. f. exper. Path. **171**, 186 (1933). — Biochem. Z. **260**, 18 (1933).

GÄRTNER, W.: Z. Kreislaufforsch. **28**, 82 (1936). — GLEY, E.: N. Y. med. J. **114**, 9 (1921). — GLEY, E. et A. QUINQUAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **82**, 1175 (1919). — GORDON, M. B. u. E. J. BROWDER: Endocrinology **11**, 265 (1927). — GROLLMANN, A.: The Adrenals, Baltimore 1936. — GUTTMANN, P. H.: Arch. of Path. **10**, 742, 895 (1930).

HAMMAR, I. A.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **1** (1924). — HARRIS, L. J. and S. N. RAY: Biochemic. J. **27**, 2006 (1933). — HARROP, G. A., L. J. SOFFER, R. ELLSWORTH and J. H. TRESCHER: J. of exper. Med. **58**, 17 (1933). — HARTMANN, F. A., C. G. MCARTHUR, F. D. GUNN, W. E. HARTMANN and J. J. McDONALD: Amer. J. Physiol. **81**, 244 (1927). — HEYMANS, C.: Arch. internat. Pharmacodynamie **35**, 269 (1929). — HOLL, G.: Dtsch. Z. Chir. **226**, 277 (1930). — HOSKINS, E. R. and C. W. McCURE: Arch. int. Med. **10**, 343 (1912). — HOUSSAY, B. A. and J. T. LEWIS: Amer. J. Physiol. **64**, 512 (1923). — HOWARD, E.: Amer. J. Anat. **40**, 251 (1927). — HUSZÁK, St.: Hoppe-Seylers Z. **222**, 229 (1933).

JAFFE, H. L.: J. of exper. Med. **40**, 325, 619, 753 (1924). — Arch. of Path. **3**, 414 (1927). — JAFFÉ, R. u. I. TANNENBERG: Handbuch der inneren Sekretion von M. HIRSCH, Bd. 1, S. 473. Leipzig 1932.

KALK, H.: Klin. Wschr. **1934 I**, 613. — KENDALL, E. C.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **9**, 245 (1934). — J. amer. med. Assoc. **105**, 1486 (1935). — KOHN, A.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von BETHE-BERGMANN, Bd. 16, I, S. 41. Berlin 1930. — KOLLMEYER, W.: Arch. mikrosk. Anat. **91**, 1 (1918). — KUTSCHERA-AICHBERGEN: Frankf. Z. Path. **28**, 262 (1922).

LABBÉ, M., J. TINEL et E. DOUMER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **46**, 982 (1922). — LEGRAND, R. et LÉGILLON: Rev. franç. Endocrin. **8**, 139 (1930). — LEULIER, A. et L. RÉVOL: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **13**, 211 (1931). — LICHTWITZ, L.: Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 567 (1908). — LITTEN, F.: Klin. Wschr. **1931 II**, 1565.

MARAÑON, G., P. SALA and G. ARGUELLES: Endocrinology **18**, 497 (1934). — MARINE, D. and E. J. BAUMANN: Amer. J. Physiol. **81**, 86 (1927). — MARTIN, St. I.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 41 (1930). — MATERNA, A.: Z. Konstit.lehre **9**, 1 (1924). — MAYO, C. H.: J. amer. med. Assoc. **89**, 1047 (1927). — MEDVEI, C. V.: Z. klin. Med. **128**, 58 (1933). — MEYTHALER, F.: Arch. f. exper. Path. **178**, 314, 320, 330 (1935). — MILLER, E. H.: Amer. J. Anat. **39**, 251 (1928). — MORAWITZ, P.: Klin. Wschr. **1934 I**, 324.

NEUMANN, H. O.: Arch. Gynäk. **160**, 481 (1936). — NICHOLSON, W.: Bull. Hopkins Hosp. **58**, 405 (1936).

OBERLING, C. et G. JUNG: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **51**, 366 (1927).

PENDE, N.: Zit. nach EHRMANN u. DINKIN. — PFIFFNER, J. J., O. WINTERSTEINER and H. M. VARS: J. of biol. Chem. **111**, 585, 599 (1935). — POLL, H.: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 567. — PORGES, O.: Z. klin. Med. **69**, 341 (1910).

REICHSTEIN, T.: Helvet. chim. Acta **19**, 29, 223, 401, 403 (1936). — RINDT, E. u. K. H. KAHN: Endokrinol. **4**, 413 (1929). — RIVOIRE, R.: Presse méd. **1935 II**, 1122. — ROGOFF, J. M.: Endokrinol. **5**, 256 (1929). — ROWNTREE, L. G. u. A. M. SNELL: „A Clinical Study of Addison's Disease“. Philadelphia 1931.

SAMPAYO, A. D., J. M. L. MORALES u. A. LAFUENTE: Endokrinol. **14**, 22 (1934). — SCHMIDT, R.: Klin. Wschr. **1932 I**, 464. — SCHMITZ, E. u. J. KÜHNAU: Biochem. Z. **259**, 301 (1933). — SCHULER, W. u. A. WEIDEMANN: Hoppe-Seylers Z. **233**, 235 (1935). — SHIPLEY, A. M.: Ann. Surg. **90**, 742 (1929). — SJÖSTRAND, T.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **71**, 85 (1934). — SOLOTUCHIN, A.: Z. Anat. **90**, 288 (1924). — STAEMMLER: Beitr. path. Anat. **91**, 30 (1933). — STEWART, G. N.: Endokrinol. **2**, 127 (1922). — STOLZ, F.: Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4149 (1904). — SWINGLE, W. W. and J. J. PFIFFNER: Amer. J. Physiol. **98**, 144 (1931). — Medicine **11**, 371 (1932).

TAKAMINE: Amer. J. Pharmacol. **73**, 523 (1901). — THADDEA, S.: Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936. — TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, Bd. 1. Berlin 1929.

VARs, H. M. and J. J. PFIFFNER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 839 (1934). — VERZAR, F. u. L. LASZT: Pflügers Arch. **237**, 476 (1936). — VOLHARD: Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 6, 1, S. 388; 2, S. 1742. Berlin 1931.

WELLS, H. G.: Arch. of Path. **10**, 499 (1930). — WIESEL, J.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1, S. 510, herausgeg. von BETHE-BERGMANN. Berlin 1930. — WISLOCKI, G. B. and S. J. CROWE: Bull. Hopkins Hosp. **35**, 187 (1924).

Zusammenfassende Darstellung siehe bei BROSTER und VINES, EHRMANN und DINKIN, GROLLMANN, JAFFÉ und TANNENBERG, KOHN, THADDEA, WIESEL.

# Die Krankheiten der Keimdrüsen.

Von A. JÖRES-Hamburg.

## I. Anatomische Vorbemerkung.

Die Keimdrüsen sind Organe, die die für die Fortpflanzung bestimmten Zellen produzieren und außerdem eine wichtige inkretorische Funktion haben. Sie stellen also keine rein innersekretorischen Drüsen dar. An welchen Abschnitt die inkretorische Funktion gebunden ist, ist für das Ovar entschieden, für den Hoden, ist es eine viel umstrittene, noch nicht endgültig geklärte Frage.

### 1. Hoden.

Die Hoden einschließlich der Nebenhoden erreichen beim erwachsenen Mann ein Gewicht, das zwischen 40 und 60 g schwankt (JAFFÉ und BERBERICH). Mikroskopisch besteht der Hoden aus dem generativen Apparat, den Zwischenzellen, Bindegewebe und Gefäßen. Der generative Apparat wird durch die Hodenkanälchen dargestellt, die durch ein mehrschichtiges Epithel, das der Bildung der Samenzellen dient, ausgekleidet sind. An der Basis der Kanälchen findet sich eine einreihige Zellschicht, die neben den Spermio- gonien eine besondere Zellart, die SERTOLISchen Zellen, aufweist. Das extratubuläre Gewebe besteht aus Bindegewebe und den LEYDIGSchen Zwischenzellen. Diese sollen aus dem Bindegewebe hervorgehen (v. HANSEMANN). Die Hodenkanälchen liegen dicht nebeneinander. Das Bindegewebe ist spärlich und findet sich nur an den Knotenpunkten zusammen mit den Zwischenzellen etwas reichlicher.

Als Hormonbildner kommen die LEYDIGSchen Zwischenzellen, die SERTOLISchen Zellen und das Samenepithel bzw. die fertigen Samenzellen in Frage. Das Sperma scheidet als Hormonbildner aus, da es nicht in der Lage ist, die Kastrationsfolgen zu beheben. Die Frage des Anteils der übrigen Zellen an der Inkretbildung ist auch heute noch trotz zahlreicher Untersuchungen umstritten, da es experimentell nicht möglich ist, eine Gewebeart isoliert zu schädigen bzw. auszuschalten. Die zuerst von BOUIN und ANCEL vertretene Hypothese, daß die LEYDIGSchen Zwischenzellen die Hormonbildner sind, wird von ARON, ASCHER, HÖNER, LIPSCHÜTZ, STEINACH und ROMEIS vertreten, während ASCHOFF, HARMS, KOHN, STIEVE u. a. diese Annahme für unbewiesen halten und die der Spermio-genese dienenden Zellen, insbesondere die SERTOLI-Zellen, als Hormonbildner ansprechen. Der Kampf um die Bedeutung der Zwischenzellen war verbunden mit dem Kampf um die STEINACHSche Verjüngungstheorie und Verjüngungsoperation. Der Befund von STEINACH, einer Zunahme der LEYDIGSchen Zellen nach Unterbindung der Samenleiter, ist von Nachprüfern (WELKER, LEITER) nicht bestätigt worden. Die Untersuchungen an Tieren, die einen cyclischen Wechsel in der Tätigkeit ihrer Gonaden aufweisen, haben gezeigt, daß die absolute Zahl der Zwischenzellen ziemlich unverändert bleibt oder keine bestimmten Beziehungen zu den Zeiten der Geschlechtstätigkeit erkennen läßt, während dies für das samenbildende Epithel eindeutig der Fall ist (STIEVE.) Auch die Befunde nach Röntgenschädigung oder einseitiger Kastration mit kompensatorischer Hypertrophie der anderen Seite sprechen eher für die Bedeutung der generativen Zellen als der LEYDIGSchen Zwischenzellen. KRAUS fand bei einem 50jährigen eunuchoiden Mann fast nur Zwischenzellen im Hoden und ORSÖS in einem Fall von Hermaphroditismus mit weiblichen Zügen einen Hoden, der fast nur aus Zwischenzellen bestand. Auch der Hoden männlicher Zwitter ist meistens durch reichlich Zwischenzellen ausgezeichnet (MOSKOWITZ.) Auf der anderen Seite ist es auffallend, daß sich nach Hodenimplantation beim Tier das Samenepithel fast völlig zurückbildet. Das Implantat besteht nur aus Zwischenzellen und ist inkretorisch voll funktionstüchtig (STEINACH, SAND). Ähnliches gilt für die Befunde bei künstlichem wie natürlichem Kryptorchismus (LIPSCHÜTZ, BOUIN u. a.). Beim jugendlichen Tier finden sich noch keine Zwischenzellen. Erst kurz vor der Pubertät treten sie plötzlich sehr reichlich auf (STEINACHSche Pubertätsdrüse). ARON hat jetzt über Untersuchungen berichtet, in denen er bei Urodelenlarven das Drüsengewebe des Hodens unter Erhaltung des samenbildenden Anteils einschließlich der SERTOLISchen Zellen, völlig zerstörte. Dieser Eingriff kommt der vollständigen Kastration gleich. ROMEIS fand ein Hodenimplantat bei einem Kater nach 8 Jahren noch funktionsfähig, es bestand fast nur aus Zwischenzellen. Diese widerspruchsvollen Ergebnisse lassen sich schwer miteinander in



Einklang bringen. Es ist möglich, daß die Verhältnisse bei den verschiedenen Tierarten verschieden sind. Die oben angeführten Beobachtungen von KRAUS und diejenigen bei Hermaphroditismus sprechen sicher gegen die Bedeutung der Zwischenzellen beim Menschen.

## 2. Ovar.

Das Ovar der geschlechtsreifen Frau besteht aus den Follikeln und dem interstitiellen Gewebe. Nur ein Teil der bei der Geburt vorhandenen Primordialfollikel reift zu GRAAFschen Follikeln heran. Die Reifung geht mit einer vermehrten Bildung des Follikel epithels, mit Ausbildung der Theca interna und fibrosa und der Granulosa einher. Es folgen die Bildung der Follikelhöhle und der Follikelsprung mit der Ausstoßung des Eies. Von den Zellen der Granulosaschicht ausgehend bildet sich der Gelbkörper, der nach dem Stadium der Blüte durch hyaline Entartung, Verfettung und nachfolgende Bindegewebswucherung wieder zugrunde geht. Das Follikelhormon wird in den Thecazellen gebildet. Die Granulosazellen lösen, wie ZONDEK und ASCHHEIM zeigten, keine Brunst aus und auch die Implantation der Ovarialrinde mit Keimepithel, Primordialfollikel und Stromazellen bleibt ohne Wirkung. Die Bildung des Corpus luteum-Hormons findet in den Granulosazellen statt.

## II. Physiologische Vorbemerkung.

### 1. Chemie der Keimdrüsenhormone.

Die chemische Forschung der letzten Jahre, die sich im wesentlichen an die Namen von BUTENANDT, DOISY, LAQUEUR, RUZICKA, SCHÖLLER und deren Mitarbeiter knüpft, hat die Konstitution der Keimdrüsenhormone aufgeklärt. Auch die Synthese der Hormone ist gelungen. Ich folge hier in der Darstellung den zusammenfassenden Schilderungen, wie sie BUTENANDT und MAURER kürzlich gegeben haben.

Wir kennen 3 verschiedene Sexualhormone, das Testikelhormon, Follikelhormon und Corpus luteum-Hormon. Diesen physiologischen Begriffen entsprechen für das Testikel- und Follikelhormon jeweils eine Gruppe von chemisch verschiedenen Stoffen mit gleicher, nur quantitativ unterschiedlicher Wirkung. Man spricht von weiblichen und männlichen Prägnanzstoffen.

#### a) Männliche Prägnanzstoffe.

Das Androsteron (I), wie das männliche Sexualhormon bezeichnet wird, ist eine gesättigte Verbindung, die eine Methylseitenkette mehr besitzt als das Follikelhormon. Die Umwandlung des Follikelhormons in Androsteron ist möglich und gelungen (SCHÖLLER und DIRSCHERL). Auch synthetisch ist Androsteron von RUZICKA dargestellt worden. BUTENANDT hat aus Männerharn noch einen weiteren Stoff isoliert, das Dehydroandrosteron (II). Es hat 2 Wasserstoffatome weniger als das Androsteron, eine Doppelbindung und eine räumlich andere Stellung der OH-Gruppe. Sowohl im Hahnenkammtest als im Vesiculardrüsentest erweist sich das Dehydroandrosteron als etwas schwächer wirksam. Da es infolge seines ungesättigten Charakters dem Follikelhormon näher steht, lag es nahe, die Follikulinwirkungen zu prüfen. Im ALLEN-DOISY-Test erwies es sich als unwirksam, hingegen bewirkte es beim infantilen Nager eine vorzeitige Brunst (BUTENANDT). Von LAQUEUR und Mitarbeitern wurde bereits 1931 festgestellt, daß Extrakte verschiedener Herkunft, die männliches Sexualhormon enthielten, am Kapaunen- und Vesiculardrüsentest verschiedene Wirksamkeit zeigten. Im Verfolg dieser Befunde gelang LAQUEUR, DINGEMANSE, FREUD und DAVID die Isolierung einer weiteren Substanz, des Testosterons (III). Die chemische Struktur wurde von RUZICKA, LAQUEUR und BUTENANDT unabhängig voneinander aufgeklärt. Dehydroandrosteron und Testosteron unterscheiden sich durch die Vertauschung der Ketogruppe durch eine Hydroxylgruppe. Die biologische Wirksamkeit ist größer als die des Androsterons.

Androsteron und Testosteron kommen in Harn, Blut und Hoden des Mannes vor und sind auch im weiblichen Organismus nachgewiesen.

Zum biologischen Nachweis dienen 2 Methoden, der zuerst von GALLAGHER und KOCH angegebene Hahnenkammtest und der Vesiculardrüsentest nach LOEWE und VOSS. Bei dem Hahnenkammtest dient der Wachstumszuwachs des Kammes eines Kapauns nach Injektion oder auch Aufpinseln (FUSSGÄNGER, DIRSCHERL) der zu prüfenden Lösung als Maß für die Wirkung. BUTENANDT definiert die Kapauneneinheit als diejenige Dosis, die je einmal in 1 cem Lösung an 2 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, nach der Messung am 3. und 4. Tag an mindestens 3 Versuchstieren ein durchschnittliches Höchstwachstum des Kammes um 20% bewirkt. Bei kastrierten männlichen Mäusen verkleinern sich die Vesiculardrüsen und das Drüsenepithel bildet sich zurück. Als Mäuseeinheit dient diejenige Menge, die auf 5 Injektionen innerhalb 3 Tagen verteilt am 4. Tag, 72 Stunden nach der 1. Injektion, eine mittelstarke Wirkung auf Wachstum und Sekretion des Vesiculardrüsenepithels bei kastrierten männlichen Mäusen ausübt. Histologische Beurteilung ist erforderlich. 70  $\gamma$  Androsteron, 600  $\gamma$  Dehydroandrosteron und 30  $\gamma$  Testosteron entsprechen einer Kapauneneinheit.

### b) Die weiblichen Prägestoffe.

Wir kennen 3 im Organismus der Frau vorkommende weibliche Prägestoffe, die heute nach internationaler Übereinkunft wie folgt bezeichnet werden:

a) Oestron ( $\alpha$ -Follikelhormon IV). Die Substanz wird auch bezeichnet als Theelin, Progynon oder Menformon. Sie ist chemisch ein 3fach ungesättigtes Oxyketon und weist dasselbe Grundskelet auf wie die männlichen Prägestoffe.

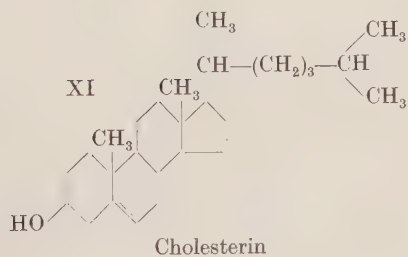
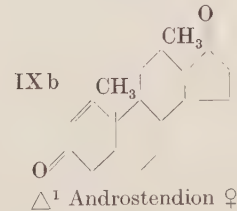
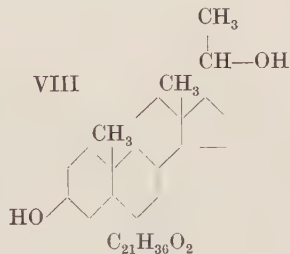
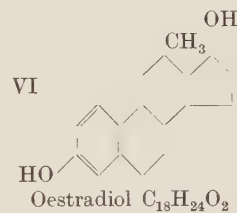
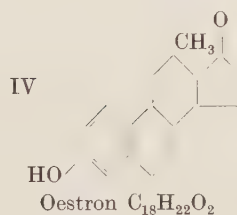
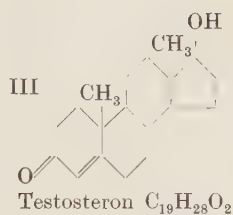
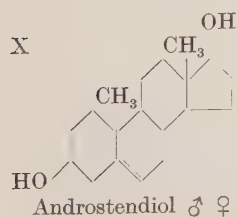
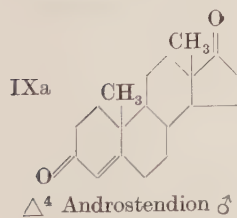
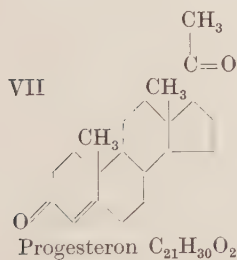
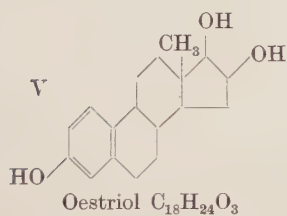
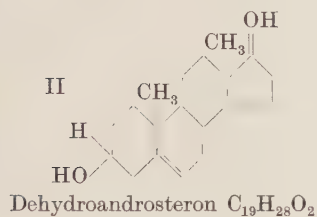
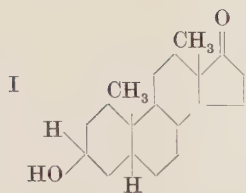
b) Oestriol (Follikelhormonhydrat V). Es wird auch als Theelol bezeichnet. Es enthält an Stelle der CO-Gruppe 2 benachbarte sekundäre Alkoholgruppen.

c) Oestradiol (Dihydrofollikelhormon VI). Es unterscheidet sich von dem Oestron durch einen Mehrgehalt an 2 Wasserstoffatomen. Es wurde zunächst nur chemisch dargestellt, bis DOISY und Mitarbeiter es auch im Schweineovar nachwiesen. Diese Substanz hat ein besonderes Interesse, da ihr Monobenzoat therapeutisch besonders wirksam ist. Im Organismus wird diese Verbindung langsam aufgespalten und hat daher eine langanhaltende und nachhaltige Wirkung. SCHÖLLER und Mitarbeiter fanden die 1malige Injektion von 10000 M.E. des Benzoats als wirkungsgleich mit der 5maligen Injektion von 1000 E. Oestron. 0,1  $\gamma$  Oestradiol Monobenzoat gilt heute als die internationale Einheit. In dieselbe Gruppe der weiblichen Prägestoffe gehören das Equilin und Equilinin, die von GIRARD und Mitarbeitern aus dem Stutenharn gewonnen wurden.

Das Progesteron (VII) wurde an 4 verschiedenen Arbeitsstätten (BUTENANDT) unabhängig voneinander aus Schweineovar und aus Placenta fast gleichzeitig dargestellt und seine Konstitution, die heute auch durch die Synthese sichergestellt ist, ermittelt. Andere Stoffe mit gleicher Wirkung sind heute noch nicht dargestellt. Im Harn der graviden Frau fand sich ein chemisch nahe verwandter Körper, das Pregnandiol (VIII), das sich leicht in das Progesteron überführen läßt (BUTENANDT und SCHMIDT) und wahrscheinlich die Form ist, in der das Progesteron zur Ausscheidung kommt.

Die weiblichen Prägestoffe von der Art des Follikelhormons finden sich in Blut und Harn von Frauen, in besonders reichlicher Menge im Stutenharn und im Hengstharn und -hoden. Sie sind außerdem in der gesamten Natur sehr weit verbreitet. So wurden sie u. a. nachgewiesen in Weidenkätzchen, Palmenkernen, Kartoffelknollen, in den Früchten von Kirschen und Pflaumen, in der Hefe, im Mehl und im Reis. Besonders interessant ist ihr Vorkommen in Erdöl, Torf und Kohle (ASCHHEIM und HOHLWEG). Im Gegensatz hierzu hat sich Progesteron bis jetzt nur in dem Corpus luteum und der Placenta nachweisen lassen.

## Die Sexualhormone.





Die Auswertung des Follikelhormons geschieht an der kastrierten weiblichen Maus nach der von ALLEN und DOISY angegebenen Methode. LIPSCHÜTZ, BUTENANDT u. a. haben das Verfahren genau beschrieben und auf die Fehlermöglichkeiten aufmerksam gemacht. Als Einheit (M.E.) gilt die kleinste Substanzmenge, die nach subcutaner Injektion noch gerade innerhalb von 2—3 Tagen einen einmaligen Brunstzyklus auslöst. 0,1  $\gamma$  des in London aufbewahrten Pulvers des Monobenzoats des Oestradiols gilt als 1 internationale Benzoat-einheit.

Das Progesteron wird an der Uterusschleimhaut des Kaninchens nach dem CORNER-ALLEN-CLAUBERG-Test ausgewertet. Als Kanincheneinheit gilt diejenige Menge, die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen injiziert, bei 3 Tieren eine Umwandlung der Uterusschleimhaut in das Stadium 2 bewirkt. Am besten bewährt haben sich infantile Tiere, die mit Follikulin vorbehandelt werden. 0,75—1,2 mg Progesteron haben die Wirkung einer Kanincheneinheit.

Das Bauprinzip ist für alle Sexualhormone das gleiche. Die weiblichen Prägnanzstoffe sind ungesättigte, die männlichen gesättigte oder nahezu gesättigte Verbindungen mit höchstens einer Doppelbindung. Die Follikelhormongruppe enthält außerdem nur eine, die Androsterongruppe 2 Methylseitenketten im Molekül. Die nahe chemische Verwandtschaft der Hormone und die Möglichkeit, durch geringfügige Änderungen den einen Körper in den anderen überzuführen, macht es verständlich, daß im Organismus des Mannes wie in dem der Frau immer beide Hormongruppen vorkommen. Es ist ohne Schwierigkeiten möglich, z. B. durch Verlagerung einer Doppelbindung im Androstendion (IXa und b), aus einem männlichen einen weiblichen Prägnanzstoff zu machen und umgekehrt. Besonders interessant sind die „Zwitterstoffe“, die wie das Androstendiol (X) sowohl männliche wie weibliche Prägnanzeigenschaften besitzen. Die Genese der Sexualhormone im Organismus aus den Sterinen (Cholesterin XI) ist biologisch durch oxydative Abbaureaktionen möglich (TSCHERNING, BUTENANDT). Über den Ort, an dem sich dieser Abbau vollzieht, wissen wir noch nichts. Zwischenstufen sind im Organismus bereits aufgefunden worden.

## 2. Die Wirkungen der Sexualhormone.

Die männlichen Prägnanzstoffe bewirken eine Wachstumsförderung der männlichen Sexualorgane. Samenblase, Prostata, COOPERSche Drüsen, Vas deferens, Präputialdrüsen und Penis erlangen unter ihrer Wirkung ihre volle Ausbildung. Dieser Wachstumseffekt, den wir in derselben Weise auch bei den weiblichen Prägnanzstoffen antreffen, ist zum Teil die Folge einer starken Hyperämisierung der Genitalorgane (STEINACH). Die Bildung eines lebensfähigen Samens und eines koagulierenden Ejaculates ist nur bei Anwesenheit dieser Stoffe möglich. Die gesamten sekundären Geschlechtsmerkmale, wie Beschaffenheit der Behaarung, Ausbildung der Muskulatur, Stimmwechsel und die den Mann kennzeichnenden Charaktereigenschaften gelangen unter der Wirkung dieser Stoffe zur Entwicklung.

Das Follikulin bewirkt beim infantilen wie kastrierten Tier das Auftreten einer Brunst mit den charakteristischen Änderungen des Scheidenabstriches (Schollenstadium) und einer Vergrößerung des Uterus. Die künstlich brünstig gemachten Tiere werden von dem Bock gejagt. Beim geschlechtsreifen Tier wird ein Daueroestrus ausgelöst. Auch die Brustdrüsen werden unter der Hormonwirkung aufgebaut. Beim männlichen Tier bewirkt Follikulin eine Hemmung der Entwicklung des Hodens und eine Ausbildung der Zitzen und der Brustdrüse. Das Progesteron bewirkt den Umbau der durch Follikulin bewirkten Proliferationsphase zur prägraviden Phase. Es übt in der Gravidität eine Schutzwirkung auf die Erhaltung der Frucht aus und hemmt die Ovulation.

Durch aufeinanderfolgende Injektion von Follikelhormon und Progesteron, konnte KAUFMANN bei operativ kastrierten Frauen eine Menstruation auslösen. Er benötigte in 2 Wochen 250000 M.E. Oestron und in den darauffolgenden 8 Tagen 90 K.E. Progesteron.

### 3. Kastration.

Die Entfernung der Keimdrüse hat beim geschlechtsreifen Tier wie Menschen eine Rückbildung der Sexualorgane, einen Fortfall der sekundären Geschlechtsmerkmale und eine Neigung zum Fettansatz zur Folge. Auch in psychischer Hinsicht zeigt sich eine weitgehende Wandlung. Die Tiere werden träge und sexuell indifferent. Beim jugendlichen Tier bleibt die Geschlechtsreife aus. Die Tiere bleiben auf infantiler Stufe stehen. Die Epiphysenfugen schließen sich verzögert, dadurch ist die Wachstumsperiode verlängert. Es entsteht ein Mißverhältnis zwischen Rumpf und Extremitätenlänge. Durch Drüsenimplantation oder durch Injektion der Hormone lassen sich diese Erscheinungen völlig rückgängig machen.

### 4. Das Problem des Alterns und der Verjüngung.

Das Erlöschen der Keimdrüsenfunktion im Alter legt den Gedanken nahe, daß Altern und Keimdrüseninkretion in einem gewissen Zusammenhang stehen müssen. Dieser Zusammenhang kann nicht geleugnet werden. Nur ist das Erlöschen der Tätigkeit der Keimdrüsen ein den übrigen Altersinvolutionen gleichgeordneter, nicht übergeordneter Vorgang. Im Tierversuch ist es einer großen Zahl von Untersuchern gelungen, durch Keimdrüsenimplantation oder auch Vasoligatur nach dem Vorgehen von STEINACH eine deutliche Verjüngung zu erzielen (HARMS, STEINACH, SAND, ROMEIS, WILHELM u. a.). STEINACH führte die Vasoligatur als Methode ein, die eine starke Zunahme der Zwischenzellen, die nach seiner Theorie die Hormonproduzenten sind, zur Folge hat. Der Kampf um die STEINACHSche Theorie wie um den Wert seiner Methode für den Menschen hat eine große Zahl von Untersuchern auf den Plan gerufen und ist nicht immer sachlich geführt worden. Die Tatsache, daß es möglich ist, durch die STEINACHSche Operation eine Verjüngung zu erzielen, steht außer Zweifel. Die Verjüngung äußert sich nicht nur durch ein Wiedererwachen des Geschlechtstriebes und wiedererlangte volle Funktion der Geschlechtsorgane, sondern in einer insgesamt körperlichen wie psychischen Reaktivierung. Bei Implantationen hat man beobachtet, daß die eigenen Keimdrüsen durch dieses Vorgehen aktiviert werden, während die Implantate selbst zugrunde gehen (STEINACH). Die Wirkung der verschiedenen Eingriffe dauert bis zu einem Jahr, läßt sich dann durch Wiederholung in abgeschwächter Form erneuern, aber schließlich bleiben die Erfolge aus. Daß es durch dieses Vorgehen gelungen ist, eine wirkliche Verlängerung des Lebens zu bewirken, ist im einzelnen Fall schwer zu entscheiden, aber unwahrscheinlich.

Auch beim Menschen sind durch Vasoligatur und Keimdrüsenimplantation neben Mißerfolgen auch sichere Erfolge zu verzeichnen (LICHTENSTERN, SAND u. a.). VORONOFF implantierte Hoden von Menschaffen. Diese Implantate gehen zugrunde, bewirken aber in manchen Fällen eine Aktivierung der eigenen Keimdrüse, die für den Erfolg, der von anderer Seite nicht in vollem Umfange bestätigt wurde, verantwortlich gemacht werden muß.

Ob es sich bei diesen Verjüngungen um Hormonwirkungen handelt, ist etwas fraglich geworden, nachdem ROMEIS bei Ratten auch durch Implantation von Lebergewebe von jugendlichen Tieren eine gewisse Reaktivierung feststellen konnte.

### 5. Hormonale und zygotische Geschlechtlichkeit und das Problem der Intersexualität.

Auf hormonalem Wege lassen sich Intersexe im Tierversuch erzielen. Die Implantation einer weiblichen Keimdrüse beim männlichen Kastraten oder umgekehrt hat eine Wachstumsförderung der in der Norm nur rudimentären

Geschlechtsorgane des anderen Geschlechtes und auch eine psychische Umstimmung zur Folge. Beim Tier mit erhaltener Keimdrüse gelingt der Versuch nur dann, wenn die eigene Keimdrüse weitgehend geschädigt oder zum Teil abgetragen wird (LIPSCHÜTZ). STEINACH hat zuerst davon gesprochen, daß ein Antagonismus zwischen dem weiblichen und männlichen Sexualhormon vorliegt, doch läßt sich diese Anschauung heute nicht mehr aufrechterhalten. SAND ist auch beim intakten Männchen durch Implantation des Ovars in den Hoden eine Umstimmung gelungen. Beide Gruppen von Prägestoffen finden sich bei beiden Geschlechtern. Der Hengsthoden ist besonders reich an Follikelhormon. Durch Progynon können beim männlichen Tier die psychischen Brunstphänomene des weiblichen Tieres ausgelöst werden und durch weitere Steigerung der Dosis läßt sich das männliche Sexualhormon völlig in seiner Wirkung ausschalten. Die Geschlechtsentwicklung infantiler männlicher Ratten läßt sich nicht nur durch Follikulin, sondern auch durch Androsteron hemmen (SCHOELLER und GEHRKE). ROMEIS konnte eine Aktivierung der männlichen Keimdrüse und Verjüngung durch Implantation eines Ovars bei einem männlichen Tier bewirken. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß wohl gewisse gegenseitige Beeinflussungen, aber kein Antagonismus zwischen den Sexualhormonen vorliegt.

Auf hormonalem Wege gelingt es, eine Geschlechtsumstimmung hervorzurufen. Das leitet zu der Frage über, welche Rolle die Hormone überhaupt für die Geschlechtsentwicklung spielen und welche Bedeutung ihnen in der Entstehung der Intersexe, die in der gesamten Tierwelt auftreten, zukommt. Hier sind die Untersuchungen von GOLDSCHMIDT grundlegend geworden und haben Klarheit in eine sehr verworrene Frage gebracht. Die Versuche von GOLDSCHMIDT wurden zunächst bei hormonlosen Tieren (Schmetterlingen) angestellt. Sie haben folgendes ergeben:

Jede Zelle ist bisexuell veranlagt, sie enthält in den Chromosomen des Kernes sowohl männlichkeitsbestimmende Faktoren M als auch weiblichkeitsbestimmende F, und zwar enthalten die männlichen Zellen des Menschen die Faktoren MMF, die weiblichen MMFF. Da die Geschlechtszellen als Folge der Reduktionsteilung nur die Hälfte der Chromosomen enthalten, gibt es 2 Arten von männlichen Samenzellen, solche mit dem Faktor M und solche mit Faktor MF. Bei der Befruchtung entstehen so männliche oder weibliche Zellen. Das Geschlecht ist also bereits bei der Befruchtung festgelegt. GOLDSCHMIDT geht nun von der Vorstellung aus, daß den Geschlechtschromosomen bestimmte Fermenteinheiten entsprechen. Bei rassisch gleichwertigen ist auch die Größe dieser Einheiten gleichwertig. Doch gibt es Fälle, bei denen diese Voraussetzung nicht erfüllt ist. M und F sind in ihren Valenzen nicht gleichwertig. Die Überlegenheit (Epistase) einer Geschlechtlichkeit ist damit nicht für das ganze Leben gewährleistet, es kommt zum Geschlechtsumschlag. Das Individuum macht bis zu einem gewissen Punkte (Drehpunkt) eine Entwicklung in dem einen Sinne durch, dann erfolgt der Umschlag in die andere Geschlechtlichkeit. GOLDSCHMIDT zeigte nun, daß die Ungleichwertigkeit der das Geschlecht bestimmenden Faktoren insbesondere dann häufig ist, wenn verschiedene Rassen gekreuzt werden. Er konnte bei Schmetterlingen jeden Grad von Intersexualität künstlich und willkürlich erzeugen, wenn nur vorher die Stärke der geschlechtsbestimmenden Faktoren bei den verschiedenen Rassen bekannt war. Auch die Tierzüchter berichten darüber, daß Zwitterbildungen bei Kreuzung verschiedener Rassen besonders häufig sind. Für den Grad der Zwitterigkeit wie für die nach unseren bisherigen Kenntnissen scheinbar regellosen Merkmalsmischungen ergibt die Lehre von dem Drehpunkt eine befriedigende Erklärung. Alles kommt nur darauf an, zu welchem Zeitpunkt der Geschlechtsumschlag auftritt. Liegt



der Drehpunkt sehr früh, so kann die Entwicklung im Sinne des neuen Geschlechtes völlig zu Ende geführt werden (Umwandlungsmännchen bzw. Umwandlungswelbchen), liegt er sehr spät, so ist das Geschlecht schon so weit festgelegt, daß ein Umschlag nicht mehr erfolgt. Ist die erste Entwicklungsphase weiblich, so spricht GOLDSCHMIDT von weiblichen, ist sie männlich, von männlichen Intersexen. Diese Befunde wurden zunächst an hormonlosen Tieren gewonnen, doch konnte GOLDSCHMIDT nachweisen, daß sie auch für Hormontiere Geltung haben. Das Kräfteverhältnis der beiden Geschlechtlichkeiten ist auch bei diesen Tieren dafür maßgebend, ob ein Hoden oder ein Eierstock gebildet werden soll. Die Hormonwirkung kommt erst sehr viel später zur Geltung und hat nach GOLDSCHMIDT den Sinn, die Zellgeschlechtlichkeit, die bei dem kurzen Leben des Schmetterlings ausreicht, bei der sehr viel längeren Lebensdauer der Hormontiere auf der notwendigen Höhe zu erhalten. Die Zellgeschlechtlichkeit ist nicht ausreichend, den Sexualcharakter voll zur Wirkung zu bringen und auch ein cyclischer Ablauf der Geschlechtlichkeit, wie er vielfach bei Tieren besteht, ist nur unter Hormonwirkung möglich. In der Embryonalentwicklung auch der Hormontiere entscheidet nur die Zellgeschlechtlichkeit. Die Hormone haben, wie HALBAN es bereits früher ausgedrückt hat, nur eine „protektive“ Wirkung. Die Richtigkeit der GOLDSCHMIDTschen Lehre zeigte BONNIER durch Versuche an frisch geschlüpften Hühnern. Werden die Tiere sofort nach dem Schlüpfen kastriert, so wird ein Ovar regeneriert: wird die Operation nach einigen Tagen ausgeführt, so erfolgt die Regeneration eines Hodens. Es ist also inzwischen zu einem Umschlag der Zellgeschlechtlichkeit gekommen. Das Huhn, bei dem sich, wie schon lange bekannt, ein Geschlechtsumschlag experimentell relativ leicht erzielen läßt, hält also nur durch die Hormondrüsen seine phänotypische Geschlechtlichkeit aufrecht. Bei anderen Wirbeltieren, bei denen die Keimdrüsentätigkeit erst relativ spät einsetzt, bleibt die Zellgeschlechtlichkeit länger erhalten. Auf die Bedeutung dieser Lehre auch für die Entstehung des menschlichen Zwitters soll später eingegangen werden (s. S. 415).

### III. Klinik.

In klinischer Hinsicht unterscheiden wir Krankheitsbilder, die auf einem Hypo- oder Hypergenitalismus beruhen und kennen außerdem eine Reihe von Entwicklungsstörungen, die wir als Intersexualität bezeichnen, deren Beziehungen zu der inkretorischen Funktion der Keimdrüsen erörtert werden müssen.

#### 1. Hypogenitalismus.

##### a) Kastration.

Die Folgen der Kastration sind verschieden, je nachdem, ob die Entfernung der Keimdrüsen vor oder erst nach der Pubertät ausgeführt wird. Aus medizinischer Indikation wird die Entfernung der Keimdrüsen notwendig bei Tumoren, Tuberkulose und Traumen. Das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses sieht für schwere Sittlichkeitsdelikte zur „Sicherung“ und „Besserung“ die Kastration vor.

Bei den Frühkastraten bleibt die Entwicklung des Genitalapparates auf kindlicher Stufe stehen. Es kommt nie zur sexuellen Betätigung. Infolge verspäteten Schließens der Epiphysenfugen entwickelt sich ein Hochwuchs, der durch das Übertreten der Unterlänge über die Oberlänge sein besonderes Gepräge erhält. Kopf und Rumpf bleiben relativ klein. Das Becken zeigt eine Mittelform zwischen männlichem und weiblichem Typ. Die sekundären Geschlechtsmerkmale (Stimmbruch, Behaarung) entwickeln sich nicht. Die Fettablagerung zeigt

einen bestimmten Typ und findet sich vorwiegend am Becken, den Oberschenkeln, dem Bauch, am Mons veneris und in der Gegend der Mammae. Die Haut bleibt zart und glatt. TANDLER und GROSS unterscheiden den fetten und den hochwüchsigen Eunuchentyp. Die Fettsucht ist also nicht die Regel. SCOTT beschrieb sogar einen Fall mit starker Abmagerung. Beim weiblichen Geschlecht liegen nur sehr wenige Angaben vor. Auch hier bleibt die Entwicklung der Genitalien und der sekundären Geschlechtsmerkmale aus. Es kann ebenso wie beim Manne zum Hochwuchs kommen. Mut, Leidenschaft und Unternehmungslust sind Eigenschaften, die dem Kastraten abgehen. Sie werden häufig als rachsüchtig und grausam geschildert. Die Intelligenz leidet nicht.

Erfolgt die Kastration nach der Geschlechtsreife, so bildet sich der Genitalapparat zurück und ein Erlöschen von Potenz wie Libido ist die Regel, von der es jedoch einige Ausnahmen gibt. Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale bilden sich zurück und es entwickelt sich eine Fettansammlung nach dem eben beschriebenen Typ. Rasche Ermüdbarkeit, Reizbarkeit und verminderte Leistungsfähigkeit werden angegeben (FALTA). Der Grundumsatz ist herabgesetzt, die subjektiven und objektiven Ausfallserscheinungen können sehr differieren. Die Kranken sind mitunter psychisch gut beeinflussbar (ASCHNER und CASAMOR).

#### b) Eunuchoidismus.

Von Eunuchoidismus sprechen wir, wenn eine mangelhafte Entwicklung und Funktion der Keimdrüsen vorliegt. Der Eunuchoidismus unterscheidet sich von der Kastration in gradueller Hinsicht. Die Übergänge zu der Norm sind fließend. Das Krankheitsbild gleicht in seinen charakteristischen Zügen — genitale Unterentwicklung, Hochwuchs, Fettsucht mit typischer Verteilung — völlig den Kastrationsfolgen. Libido und Potenz können in abgeschwächter Form vorhanden sein, auch erhaltende Libido bei mangelnder Potenz und umgekehrt ist beschrieben worden. Die Frage, ob sich eine Fettleibigkeit oder ein Hochwuchs entwickelt, hängt von der jeweiligen Konstitution ab (I. BAUER). In fettleibigen Familien besteht Neigung zur Fettsucht, in mageren und hochwüchsigen Neigung zum Hochwuchs. Bei Frauen wird das Krankheitsbild sehr viel seltener beobachtet (JOSEFSON und LUNDQUIST, FALTA). Nach NOVAK kann man einen vorübergehenden Typ nur während der Pubertätszeit von einem stationären Typ unterscheiden. Bei weiblichen Fällen sind häufig derber Knochenbau, unweibliches Becken, mangelhafte Entwicklung der Mammae, vergrößerte Klitoris und männlicher Behaarungstyp beschrieben worden (BORCHARDT, I. BAUER). Die Psyche der Eunuchoiden ist nicht infantil. Es fehlt ihnen nur ein ausgesprochener Sexualcharakter und ein stärkeres Triebleben in des Wortes weitester Bedeutung. Sie werden als still, scheu, wenig mitteilend, mit Hemmungen und Minderwertigkeitsgefühlen infolge ihres sexuellen Defektes bei normaler Intelligenz geschildert (TANDLER und GROSS, STERLIN).

Als besondere Form hat FALTA den Späteunuchoidismus abgegrenzt. Er versteht hierunter Fälle, in denen es nach völlig normaler Geschlechtsentwicklung und normaler Sexualität als Folge eines Ausfalls der Keimdrüsenfunktion zu eunuchoiden Symptomen kommt. Der Späteunuchoidismus entwickelt sich meistens langsam und auch der Grad der Störung ist außerordentlich wechselnd.

**Ätiologie.** Während für den Späteunuchoidismus Traumen, lokale Erkrankungen der Keimdrüse (Lues, Gonorrhöe, Tuberkulose, Mumps) oder schwere Allgemeinerkrankungen in Frage kommen, spielen diese Krankheiten in der Entstehung für den Eunuchoidismus eine untergeordnete Rolle. Entwicklungshemmungen anderer Art wie Kryptorchismus oder ein offener Leistenkanal, Symptome, die auf eine zwittrige Anlage hinweisen, sind so häufig, daß sie schlecht übersehen werden können. Auch Epilepsie und Idiotie finden sich

nicht selten mit Eunuchoidismus kombiniert. SOMOGYI beschrieb 2 Fälle von progressiver Muskeldystrophie mit Eunuchoidismus. Diese Beobachtungen zeigen, daß ein konstitutionelles Moment als Ursache eine wichtige Rolle spielt (s. S. 415).

Es ist eine nicht sicher und schwer zu entscheidende Frage, ob alle Symptome des Eunuchoidismus wie der Kastration unmittelbar Folge des Keimdrüsenausfalls sind. Bei Eunuchoidismus finden wir stets kleine Hoden, die weitgehend den Hoden beim Kind gleichen. Rückwirkungen des Keimdrüsenausfalls auch auf die übrigen Drüsen, insbesondere die Hypophyse, sind vorhanden. So ist vielfach die Möglichkeit diskutiert worden, wieweit Fettsucht und Hochwuchs nur durch die sekundäre Mitbeteiligung der Hypophyse bedingt sind. Beim Tier entwickeln sich in der Hypophyse besondere Zellen, die Kastrationszellen. Beim Menschen nimmt die Zahl der eosinophilen Zellen zu (BERBLINGER). TANDLER und GROSS haben eine Gewichtszunahme der Hypophyse festgestellt und das gonadotrope Hormon wird in vermehrter Weise mit dem Harn ausgeschieden. Alle diese Befunde sprechen dafür, daß sich die Hypophyse in einem Zustand geänderter Tätigkeit befindet. BARBACCI, v. KUP u. a. weisen auf die mögliche Rolle des Hyperpinealismus hin, der sich als Folge der Kastration entwickelt. ALTMANN kommt jedoch auf Grund eingehender morphologischer Studien an 11 Fällen, wie einer weitgehenden Berücksichtigung der Literatur, zu dem Schluß, daß die Änderungen an den übrigen endokrinen Drüsen nicht ausreichen, die klinischen Störungen zu erklären und sieht alle Symptome als unmittelbare Folge des Keimdrüsenausfalls an.

**Diagnose.** Die Diagnose des Eunuchoidismus ist nicht schwierig. Notwendig ist es, zu entscheiden, ob die vorhandene Störung ihre primäre Ursache in den Keimdrüsen hat. Bei den Krankheiten aller anderen endokrinen Drüsen, insbesondere der Hypophyse, kann sich eine Dysfunktion der Keimdrüse entwickeln. Es ist insbesondere die Dystrophia adiposo-genitalis manchmal schwer von dem Eunuchoidismus abzugrenzen. Auf den differentialdiagnostisch wichtigen Unterschied in der Bildung der Knochenkerne und der Entwicklung des Hochwuchses ist bei Besprechung dieser Krankheit hingewiesen (s. S. 364). MOSKOWICZ betont die häufig schwierige Abgrenzung gegenüber der Intersexualität und glaubt, daß eine sichere Diagnose nur durch die Obduktion gestellt werden kann.

**Therapie.** In therapeutischer Hinsicht ist die Implantation von Keimdrüsen nach dem Vorgehen von LICHENSTERN in die Muskulatur der Inguinalgegend häufig mit gutem Erfolg durchgeführt worden. Als Material verwandte er menschliche Hoden, besonders von Kranken mit Kryptorchismus. Die Prognose ist bei jugendlichen möglichst nicht über 25 Jahre alten Patienten am günstigsten. Die Erfolge sind häufig von Dauer. Die Implantation bewirkt eine Stimulierung der eigenen Keimdrüse und auch mit einem völligen Einheilen kann gerechnet werden. Die Therapie mit Keimdrüsensubstanz oder Keimdrüsenextrakt in früheren Jahren hat sehr enttäuscht und nur selten zu Erfolgen geführt (I. BAUER). Es muß abgewartet werden, wieweit sich heute, nachdem die Keimdrüsenhormone in reiner Form vorliegen, diese Situation ändert. BENJAMIN berichtete über einen guten Erfolg bei Eunuchoidismus des Mannes nach 25 Injektionen zu 5 Hahnenkamm-Einheiten von Androsteron. Auch H. V. L.-Hormon ist in Fällen, in denen noch funktionstüchtiges Gewebe vorhanden ist, erfolgreich gegeben worden (SCHAPIRO, SEXTON).

## 2. Hypergenitalismus.

In der Norm sind die Schwankungen der Intensität des Geschlechtstriebes erheblich. Es ist schwierig, die Grenze zu einem Hypererotismus zu ziehen, der als pathologisch angesprochen werden muß. Noch schwieriger ist es, einen solchen Zustand auf eine hormonale Überproduktion zurückzuführen. Sexualempfindung



wie Sexualtrieb sind sehr komplexe Vorgänge, in denen die Hormonproduktion der Keimdrüsen nur eine Teilkomponente darstellt. Auf Grund der therapeutischen Erfahrungen mit den Keimdrüsenhormonen scheint es überdies, als ob die Wirkungen dieser Hormone gerade in bezug auf Sexualtrieb und erotische Empfindungen nicht sehr stark sind. Immerhin gibt es einige Beobachtungen, die zeigen, daß eine vermehrte Produktion von Sexualhormon zu Störungen führen kann.

FANCHER sah einen 20jährigen Mann, dessen Hoden gänseeigroß waren. Der Patient war kräftig gebaut und äußerst aggressiv. Er litt an ihm selbst sehr unangenehmen Perioden starker innerer Unruhe, in denen er zu Tätlichkeiten schritt und wiederholt mit dem Gesetz in Konflikt kam. FANCHER entfernte einen Hoden, den er einem Kranken mit Eunuchoidismus mit gutem Erfolg implantierte. Nach Entfernung des Hodens waren die Zustände, über die der Patient geklagt hatte, verschwunden.

Den Beobachtungen über Hypergenitalismus bei Zirbel-, Nebennierenrindentumoren und den basophilen Hypophysenadenomen können diejenigen bei Keimdrüsentumoren an die Seite gestellt werden. Bei Krankheitsbeginn in früher Kindheit sehen wir neben einer vorzeitigen genitalen Entwicklung Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale und beschleunigtes Wachstum, das infolge des frühen Epiphysenschlusses nicht zum Hochwuchs führt. Die Größenentwicklung bleibt auf der dem Alter entsprechenden Stufe stehen. Die Erkrankung findet sich bei Knaben wie Mädchen etwa gleich häufig. Bei Mädchen tritt die Menstruation vorzeitig auf. Befruchtung und Gravidität sind möglich und zeigen, daß die Genitalorgane völlig funktionstüchtig sind. Bei der geschlechtsreifen Frau kennen wir Keimdrüsentumoren, die ähnlich wie Nebennierenrindentumoren oder das basophile Adenom, zu einem Hypergenitalismus mit Umschlag in das männliche Geschlecht führen (s. S. 351 und 401). Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber den anderen, bereits erwähnten Ursachen ist meistens leicht, da die Keimdrüsen der Palpation zugänglich sind. Die Therapie besteht in der operativen Beseitigung, die wiederholt eine völlige Heilung und Rückbildung der krankhaften Zeichen zur Folge gehabt hat (NEUMANN, MOSKOWICZ u. a.).

Pathologisch-anatomisch werden nach den grundlegenden Untersuchungen von R. MEYER bei Hypergenitalismus 1. Disgerminome, 2. Arrhenoblastome und 3. Granulosazelltumoren beobachtet.

Disgerminome sind mit den Seminomen des Hodens identisch und entwickeln sich aus dem neutralen Keimepithel vor dessen Differenzierung. Sie finden sich fast nur bei zwittrigen Individuen oder im jugendlichen Alter bei Hypogenitalismus und Kryptorchismus. Über eine Hormonproduktion dieser Tumoren ist nichts bekannt. Sie rufen häufig einen Geschlechtsumschlag hervor.

Die Arrhenoblastome sind Tumoren der Ovarien, die sich im geschlechtsreifen Alter entwickeln und meist eine Vermännlichung zur Folge haben.

KLEINE berichtet über 35 derartige Beobachtungen. In der bisexuell angelegten Keimdrüse bleiben Zellen zurück, die für die männliche Keimdrüse eine Bedeutung haben. Aus diesen entwickeln sich die Tumoren. Sie enthalten häufig Zwischenzellen.

Die Granulosazelltumoren leiten sich von dem Follikelepithel ab. Sie verursachen eine „Überweiblichung“ und bei Kindern vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Es kommt zu starken Blutungen oder auch zur Amenorrhöe infolge Luteinisierung (BENDA und KRAUS). PLATE hat 1930 150 derartige Fälle beschrieben. Die Tumoren produzieren Follikelhormon.

Am Hoden kommen ebenfalls Disgerminome, früher Seminome, zur Beobachtung. Außerdem können sich Carcinome und teratoide Gewächse (Chorionepitheliome, Teratoblastome) entwickeln (OBERNDORFER). Die Disgerminome des Mannes können eine Verweiblichung hervorrufen, besonders Gynäkomastie ist des öfteren beschrieben (MOSKOWICZ, WAGNER).

### 3. Hermaphroditismus.

Die Kasuistik des menschlichen Zwittertums ist schwer übersehbar. Es würde im Rahmen dieses Abschnittes zu weit führen, auf diese Kasuistik und die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten des Zwittertums einzugehen. Die bisherigen Einteilungsversuche waren nicht in der Lage, den vielgestaltigen klinischen Erscheinungsbildern gerecht zu werden. In Anlehnung an die GOLDSCHMIDTSche Lehre der Intersexualität hat MOSKOWICZ jetzt eine Einteilung durchgeführt in Hermaphroditismus glandularis, masculinus und femininus. Diesem Einteilungsprinzip liegt lediglich die Beschaffenheit der Keimdrüsen zugrunde. Der Hermaphroditismus glandularis ist der echte Hermaphroditismus nach den früheren Einteilungsversuchen und durch die Anwesenheit von Ovarien wie Hodengewebe gekennzeichnet. Beim Hermaphroditismus masculinus finden sich männliche, bei dem femininus weibliche Gonaden. Die äußere wie innere Beschaffenheit der Genitalien, Körperformen und Körperbau können außerordentlich variieren und allgemein geltende Regeln lassen sich hier nicht aufstellen. Über die Art des vorliegenden Zwittertums entscheiden letzten Endes nur die Laparotomie bzw. Obduktion und der mikroskopische Befund. Der äußere Habitus und die Beschaffenheit der Genitalien brauchen mit der Psyche und dem Zugehörigkeitsgefühl des betreffenden Individuums zu einem bestimmten Geschlecht nicht in Übereinstimmung zu stehen. Man tut daher meistens gut, die Entscheidung der Geschlechtszugehörigkeit dem betreffenden Individuum selbst zu überlassen und sie nicht von dem Befund abhängig zu machen. Auch operative Eingriffe wie Hormonbehandlung haben meistens keinen entscheidenden Einfluß und können selten eine Umstimmung bewirken.

### IV. Menschliche Intersexualität und die GOLDSCHMIDTSche Lehre.

Nach GOLDSCHMIDT entwickelt sich ein Zwitter, wenn infolge ungleichartiger Valenzen der Männlichkeits- und Weiblichkeitsfaktoren der Chromosomen während des Embryonallebens ein Geschlechtsumschlag stattfindet (s. S. 409). Gegen die Übertragung dieser Lehre auf den Menschen ist eingewandt worden, daß sie sich im wesentlichen auf Versuche an Schmetterlingen, also hormonlosen Tieren, stützt. Die seltenen, aber sicher beobachteten gonadenlosen menschlichen Individuen (R. MEYER, RÖSSE-WALLART) zeigen jedoch eine bestimmte Geschlechtszugehörigkeit und beweisen, daß auch beim Menschen die Geschlechtsentwicklung unabhängig von den Hormonen erfolgt. Eine Produktion von Sexualhormon findet bei Wirbeltieren nach allgemeiner Auffassung in der Embryonalzeit nicht statt. Wir haben sogar guten Grund zu der Annahme, daß die Bildung der Sexualhormone erst mit der Pubertät einsetzt. So kann es keinem Zweifel unterliegen, daß wir auch beim Menschen eine Zellgeschlechtlichkeit von einer hormonalen Geschlechtlichkeit unterscheiden können. Wenn für die Entstehung menschlichen Zwittertums auch ein frühembryonaler Umschlag der Zellgeschlechtlichkeit verantwortlich ist, so muß es gelingen, den „Drehpunkt“ auch bei menschlichen Zwittern festzustellen. MOSKOWICZ hat sich jetzt um die Bestimmung dieses Drehpunktes erfolgreich bemüht. Voraussetzung ist nur eine eingehende und genaue Kenntnis der embryonalen Entwicklung der Sexualorgane. Nachdem diese Vorarbeiten geleistet und eine Reihe früherer falscher Vorstellungen beseitigt waren, hat es sich gezeigt, daß die Vielgestaltigkeit der Erscheinungsformen menschlicher Hermaphroditen durch einen embryonalen Geschlechtsumschlag, dessen Zeitpunkt im einzelnen Fall genau festgestellt werden konnte, erklärbar ist (MOSKOWICZ).

Bei Hypergenitalismus und Pubertas praecox, die durch Tumoren der Zirbel, der Nebennieren und der Keimdrüsen ausgelöst werden können, findet sich

häufig ein Geschlechtsumschlag. In der Mehrzahl der Fälle ist es auf Grund der vorhandenen Symptome nicht möglich, rein klinisch zu entscheiden, welcher Art der vorliegende Tumor ist oder in welchem Organ er sich lokalisiert. Diese weitgehende Ähnlichkeit der klinischen Bilder zeigt, daß eine gemeinsame Ursache vorliegen muß. Da die Geschlechtlichkeit, wie wir gesehen haben, immer doppelt, somatisch und hormonal fundiert ist, muß sich einer der beiden Faktoren ändern.

Ein hormonal bedingter Geschlechtsumschlag oder auch eine hormonal bedingte Früheife kann für einige Tumoren angenommen werden. Granulosa-zelltumoren sind z. B. in der Lage, Follikulin zu bilden. Für die übrigen Tumoren ist jedoch die Bildung von Sexualhormonen noch nicht nachgewiesen. BAUER und MEDVEI haben für die Nebennierenrindentumoren die Annahme gemacht, daß sie bestimmte Substanzen bilden, die in der Lage sind, die jeweils unterdrückte Geschlechtlichkeit zu fördern, doch liegen experimentelle Beweise für die Annahme nicht vor. R. MEYER und BENNEKE glauben, daß die Disgerminome aus „maskulinem Gewebe“ bestehen und daher zu einer Vermännlichung führen. Doch würde diese Auffassung nicht in der Lage sein, Beobachtungen bei Disgerminomen männlicher Individuen mit Feminisierung befriedigend zu erklären. Da demnach eine hormonale Geschlechtsumstimmung beim Menschen nur relativ selten angenommen werden kann, bleibt die Frage zu untersuchen, wieweit ein Umschlag des Somageschlechtes die Ursache des Zwittertums bei Hypergenitalismus sein kann.

GOLDSCHMIDT hat gefunden, daß es bei schwacher Epistase einen sehr frühen Geschlechtsumschlag gibt. Der Drehpunkt liegt so früh, daß die neue Entwicklungsrichtung völlig durchgeführt werden kann (Umwandlungsfrau und Umwandlungsmann). MOSKOWICZ macht nun die Annahme, daß sich die Tumoren, die einen Geschlechtsumschlag zur Folge haben, vorwiegend bei derartigen, also latent zwitterigen Menschen entwickeln. Die Geschwulst wird nicht als Ursache sondern als Folge des Geschlechtsumschlages angesehen. Die Erkrankung beginnt damit, daß die eigene Keimdrüse ihre Tätigkeit einstellt. Dann ist der Organismus nur noch von der Zellgeschlechtlichkeit abhängig. Bei weiterem Sinken der Epistase kann die früher unterdrückte Geschlechtlichkeit das Übergewicht gewinnen und so einen Geschlechtsumschlag bewirken. „Die sog. hormonale Wirkung der Blastome wäre darnach nur scheinbar eine geschlechtsumstimmende, in Wirklichkeit macht sie nur einen Umschlag des Somageschlechtes manifest.“

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß durch diese Hypothese viele Erscheinungsformen, insbesondere die merkwürdige Tatsache, daß ein und derselbe Tumor bei einem männlichen Individuum einen Umschlag in das weibliche und bei einem weiblichen einen Umschlag in das männliche Geschlecht bewirken kann, eine befriedigende Erklärung finden.

Es wurde oben erwähnt, daß die meisten Untersucher den *Eunuchoidismus* als konstitutionell bedingt ansehen. Auch hier dürfte eine relativ schwache Epistase, die eine ungenügende Entwicklung der Keimdrüsen zur Folge hat, die Ursache sein. Sehr viele Eunuchoiden weisen auch andere Zeichen einer Zwitterigkeit auf. Bei weiblichen Eunuchoiden sind Zeichen einer Vermännlichung nicht selten. Umgekehrt wird es sicher Fälle von Hypergenitalismus geben, denen eine starke Epistase zugrunde liegt.

Die echte *Homosexualität* läßt sich hormonal nicht erklären. Die Hormone wirken auf die Psyche nur allgemein erotisierend und haben keinen Einfluß auf die Triebrichtung. Die Kastration oder die Behandlung mit gegengeschlechtlichem Hormon hat als Therapie bei den Homosexuellen versagt. Durch die Implantation von Hoden Homosexueller konnte I. BAUER die Empfänger völlig normal erotisieren. GOLDSCHMIDT hat gezeigt, daß die im Zentralnervensystem



verankerte Triebrichtung getrennt vererbbar ist. Tritt ein Geschlechtsumschlag nach der sehr frühzeitig erfolgten Anlage des Zentralnervensystems ein, so würde ein Individuum resultieren, dessen Triebrichtung und Somageschlecht diskongruent sind. Auf diese Weise wäre die echte Homosexualität erklärbar. Auch beim menschlichen Hermaphroditen machen wir immer wieder die Beobachtung, daß das Zugehörigkeitsgefühl zu einem bestimmten Geschlecht, soweit es überhaupt vorhanden ist, völlig unabhängig zu sein scheint von der Art der vorhandenen Keimdrüse und der Bildung der Generationsorgane.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die GOLDSCHMIDTSche Lehre von der Geschlechtsentwicklung und Entstehung der Intersexualität viele bisher nur unvollkommen erklärbare Abwegigkeiten und Abnormitäten auf dem Gebiete der Geschlechtlichkeit des Menschen in befriedigender Weise erklären kann. Aus diesem Grunde wurde dieser Theorie, die in den Kreisen der Mediziner bisher noch relativ wenig Beachtung, bei den Biologen allgemeine Anerkennung gefunden hat, den Vorzug gegeben. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es keine andere Theorie gibt, die so gut experimentell und allgemein biologisch fundiert ist.

### Literatur.

ALLEN, E. u. E. A. DOISY: Amer. J. Anat. **34**, 133 (1924). — Z. biol. Chem. **61**, 711 (1924). — ARON, M.: Endokrinol. **9**, 8 (1931). — ASCHER, L.: Physiologie der inneren Sekretion. Leipzig u. Wien 1936. — ASCHHEIM, S. u. W. HOHLWEG: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 12. — ASCHNER, B. u. A. B. CASAMOR: Klin. Wschr. **1935 I**, 86. — ASCHOFF, L.: Zbl. Path. **27** (1916).

BARBACCI, G.: Endocrinologia **4**, 237 (1924). — BAUER, I.: Innere Sekretion. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927. — BAUER, I. u. C. V. MEDVEI: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1549. — BENDA, C. u. KRAUS: Arch. Gynäk. **157**, 400 (1934). — BENECKE, E.: Virchows Arch. **294**, 38 (1934). — BENJAMIN, H.: Wien. Arch. inn. Med. **21**, 369 (1931). — BERBLINGER, W.: Endokrinol. **14**, 73 (1934). — BORCHARDT: Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 129 (1922). — BOUIN, P.: Endokrinol. **9**, 1 (1931). — BOUIN, P. et ANCEL: C. r. Soc. Biol. Paris **1903/04**. — BOUNIER: Zit. nach MOSKOWICZ. — BUTENANDT: Naturwiss. **1936**, 529, 545. — BUTENANDT, A.: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 823, 781.

CLAUBERG, C.: Klin. Wschr. **1930 I**, 2004. — CORNER, G. W. and W. M. ALLEN: Amer. J. Physiol. **88**, 362 (1929).

DAVID, K., E. DINGEMANSE, J. FREUD u. E. LAQUEUR: Hoppe-Seylers Z. **233**, 281 (1935). — DIRSCHERL, W.: Hoppe-Seylers Z. **241**, 1 (1936). — DOISY, E. A.: Weekly Bull. St. Louis med. Soc. **29** (1935).

FALTA, W.: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von MOHR-STAEHELIN, Bd. 4, 2, S. 1271. — FANCHER: Endocrinology **20**, 852 (1936). — FUSSGÄNGER, K.: Medizin und Chemie Bd. 1, S. 201. Leverkusen 1934.

GALLAGHER, T. F. and FRED C. KOCH: J. of biol. Chem. **84**, 495 (1929). — J. of Pharmacol. **40**, 327 (1930). — GIRARD, A.: C. r. Acad. Sci. Paris **194**, 909, 1020 (1932); **195**, 981 (1932). — GOLDSCHMIDT, R.: Erg. Biol. **2**, 554 (1927). — Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1288. — Die sexuellen Zwischenstufen. Berlin 1931.

HALBAN: Arch. Gynäk. **130**, 415 (1927). — Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 475. — HANSE-MANN, v.: Zit. nach JAFFÉ u. BERBERICH. — HARMS, J.: Körper und Keimzellen. Berlin 1926. — HARMS, W.: Zool. Anz. **51**, 161 (1922). — HORNER, E.: Med. Klin. **1931 II**, 1104.

JAFFÉ, R. u. F. BERBERICH: Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH, Bd. 1, S. 197. 1932. — JOSEFSON, A. u. LUNDQUIST: Dtsch. Z. Nervenheilk. **39** (1910).

KAUFMANN, C.: Klin. Wschr. **1933 I**, 217. — KLEINE: Arch. Gynäk. **157**, 410 (1934). — KOHN, A.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von BETHE-BERGMANN, Bd. 16, 1, S. 1. Berlin 1930. — KRAUS, E. J.: Med. Klin. **1929 II**, 1741. — KUP, J. v.: Frankf. Z. Path. **50**, 152 (1936).

LAQUEUR, E. u. Mitarb.: Ber. Physiol. **61**, 364 (1931). — LEITER, St.: Endokrinol. **16**, 160 (1936). — LICHTENSTERN, R.: Die Überpflanzung der männlichen Keimdrüse. Berlin 1924. — LIPSCHÜTZ, A.: The internal secretion of the sex glands. Baltimore 1924. — Biochem. Z. **215**, 222 (1929). — LOEWE, S. u. H. E. VOSS: Klin. Wschr. **1930 I**, 481.

MAURER, K.: Chemie der Inkrete. Zwanglose Abhandlung aus dem Gebiete der inneren Sekretion, Bd. 1, herausgeg. von W. BERBLINGER. Leipzig 1937. — MEYER, R.: Arch. Gynäk. **109**, 212 (1918); **145**, 15 (1931). — Virchows Arch. **255**, 33 (1925). — Zbl. Gynäk. **1925**, 1244. — MOSKOWICZ, L.: Erg. Path. **31**, 236 (1936). — Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 545.

NEUMANN, H. O.: Arch. Gynäk. **131**, 476 (1927). — NEURATH: Die Pubertät. Wien: Julius Springer 1932. — NOVAK, E.: Amer. J. med. Sci. **187**, 599 (1934). — NOVAK, J.: Arch. Gynäk. **149**, 462 (1932).

OBERNDORFER: Handbuch der Pathologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 6, 3, S. 573. 1931. — ORSÓS, E.: Dtsch. Z. Chir. **230**, 211 (1931).

PLATE: Arch. Gynäk. **151**, 26 (1932).

RÖSSLE, R. u. J. WALLART: Beitr. path. Anat. **84**, 401 (1930). — ROMEIS, B.: Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH, Bd. 2, S. 1745. 1931. — Klin. Wschr. **1933 II**, 1640. — RUZICKA, L.: Helvet. chim. Acta **17**, 1389, 1395, 1407 (1934). — Naturwiss. **1935**, 44.

SAND, K.: Experimentelle Studien über Geschlechtscharaktere bei Säugern. Kopenhagen 1918. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, 1, S. 215, 251, 299, 344. Berlin 1926. — Physiologie des Hodens. Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von HIRSCH, Bd. 2. Leipzig 1933. — SCHAPIRO, B.: Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1605. — SCHOELLER, W., M. DOHM u. W. HOHLWEG: Arch. Gynäk. **150**, 126 (1932). — SCHOELLER, W. u. M. GEHRKE: Biochem. Z. **264**, 352 (1933). — SCOTT, J. W.: Endocrinology **15**, 146 (1931). — SEXTON, D. L.: Endocrinology **18**, 47 (1934). — SOMOGYI, J. u. J. FÉNYES: Z. Neur. **137**, 397 (1931). — STEINACH, E.: Arch. Entw.mechan. **46**, 553 (1920). — Pflügers Arch. **210**, 598 (1925). — Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 161. — STERLIN, W.: Z. Neur. **16** (1913). — STIEVE, H.: Erg. Anat. **23**, 1 (1921). — Med. Klin. **1932 I**, 849, 888. — STRASSMANN, E.: Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1922.

TANDLER, I. u. GROSS: Wien. klin. Wschr. **1907 II**, 1596. — Arch. Entw.mechan. **27** (1909); **29** (1910); **30** (1910). — TSCHERNING, K.: Z. angew. Chem. **49**, 14 (1936).

VORONOFF, S. et G. ALEXANDRESCU: La greffe testiculaire du singe à l'homme. Paris 1930.

WAGNER, G. A.: Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1120. — WELCKER, E. R.: Endokrinol. **13**, 167, 234 (1934). — WILHELM, G. O.: Zit. nach SAND.

ZONDEK, B. u. S. ASCHHEIM: Klin. Wschr. **1926 I**, 400.

Zusammenfassende Darstellung bei ASCHER, BUTENANDT, FALTA, GOLDSCHMIDT, JAFFÉ u. BERBERICH, KOHN, MOSKOWICZ, SAND, LIPSCHÜTZ, MAURER, ROMEIS, STEINACH.

# Die Krankheiten der Thymus.

Von A. JORES-Hamburg.

## Anatomische Vorbemerkung.

An der Thymus unterscheiden wir einen Mark- und einen Rindenteil. Die Rinde enthält reichlich Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten. In allen Teilen der Drüse findet sich ein feinmaschiges Reticulum, das in der Marksubstanz stark überwiegt. Auch eosinophile Zellen kommen in kleineren Mengen regelmäßig vor. In dem Mark finden wir die für das Organ charakteristischen HASSALLschen Körperchen, die nach Ansicht der meisten Autoren aus den Reticulumzellen durch exzentrisch fortschreitende Vergrößerung entstehen (HAMMAR, JUBA und v. MÍHALIK). Die HASSALLschen Körperchen erreichen meist eine Größe von 50  $\mu$ . Sie können jedoch auch erheblich größer werden. In diesem Fall tritt im Zentrum eine Degeneration der Zellen auf. Die Rundzellen des Rindenanteils sind nach Ansicht der meisten Autoren Lymphocyten. Nur DUSTIN sieht sie als spezifische Zellen an, die er als Thymocyten bezeichnet. Die Ähnlichkeit der Rinde mit dem lymphatischen Apparat erstreckt sich auch auf das Verhalten gegenüber Röntgenstrahlen, Teerinjektionen und serologischen Reaktionen. Nur bei Krankheiten zeigt die Thymusrinde ein von den Lymphdrüsen abweichendes Verhalten.

Die Größenverhältnisse des Organs, die früher zu mancherlei irrigen Vorstellungen geführt haben, sind von HAMMAR eingehend untersucht worden und dürften heute auf Grund dieser Untersuchungen als endgültig geklärt gelten. Das Thymusgewicht ist auch in der Norm sehr starken Variationen unterworfen. Es steigt bis zur Pubertät an. Die Ursache des Gewichtsanstieges beruht auf einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Nach der Pubertät setzt sich die Zunahme dieses Zwischengewebes unter gleichzeitiger starker Fettanlagerung fort. Die Rinde unterliegt zuerst einer Rückbildung. Erst später finden wir dieses auch für das Mark. Die HASSALLschen Körperchen vermindern sich ebenfalls und verschwinden schließlich ganz, so daß in vorgeschrittenem Alter histologisch kaum noch etwas von dem Organ nachzuweisen ist.

Neben dieser Altersinvolution kennen wir noch eine sich außerordentlich rasch entwickelnde Involution als Folge von Unterernährung und Infektionen. Diese „akzidentelle“ Involution entwickelt sich in ähnlicher Weise wie die physiologische. Die Lymphocyten der Rinde wandern aus. In den Reticulumzellen treten Fettkörperchen auf. Die HASSALLschen Körperchen zeigen bei dem Inanitionstyp eine Abnahme, bei dem Infektionstyp eine Zunahme ihrer Zahl. Die Faktoren, die auf das Parenchym und die HASSALLschen Körperchen einwirken, sind also verschiedener Natur (HAMMAR). Bei Hyperplasie des Organs, wie sie in erster Linie bei toxischen Prozessen und dem Basedow zur Beobachtung kommen, findet sich eine starke Zunahme der HASSALLschen Körperchen.

## Physiologische Vorbemerkung.

Die Thymektomie gibt über die physiologische Funktion der Thymus nur einen unvollkommenen Aufschluß. In der überwiegenden Mehrzahl der



Versuche war sie ohne merkbaren Einfluß (s. z. B. MORGAN und GRIERSON bei jungen Hühnern, ANDERSEN bei Ratten und RIDDLE bei Tauben). Es ist möglich, daß diese negativen Ergebnisse auf der Existenz von versprengtem Thymusgewebe — vor allem in der Schilddrüse — beruhen (WINIWARTER). ASHER sah bei thymektomierten Hunden ein Zurückbleiben des Wachstums, mangelnde Verkalkung des Skeletes, Bildung eines osteoiden Gewebes und Offenbleiben der Epiphysenfugen. Nach ihm ist die Kost der Versuchstiere für den Versuchsausfall von ausschlaggebender Bedeutung. Es muß ein relativer Mangel an Vitamin A vorhanden sein (ASHER und LANDOLT).

Auch die Versuche mit Zufuhr von Thymussubstanz oder Thymusextrakt liefern kein sehr eindeutiges Ergebnis. ROMEIS konnte zeigen, daß in den Fütterungsversuchen der Kaulquappen die Größenzunahme (GUDERNATSCH) nicht auf der Wirkung einer spezifischen Substanz beruht. Auch Fütterungsversuche an anderen Laboratoriumstieren führten zu negativen Ergebnissen. Nur ASHER erzielte mit einem aus der Drüse hergestellten eiweiß-, lipoid- und vitaminfreien Extrakt, den er als Thymokrescin bezeichnete, eindeutig positive Ergebnisse. Das Wachstum der Versuchstiere wurde gefördert bis zu dem als physiologisch anzusprechenden Maß. Aber auch bei diesen Versuchen ist es erforderlich, daß die Tiere eine relativ Vitamin A-arme Kost erhalten. Durch Zufuhr von reichlich Vitamin A läßt sich der Wachstumseffekt völlig verwischen. Die negativen Resultate anderer Untersucher führt ASHER darauf zurück, daß Gesamtextrakte der Thymus neben wachstumsfördernden auch wachstumshemmende Substanzen enthalten. Zu sehr eindrucksvollen Resultaten gelangten ROWNTREE, CLARK und HANSON mit nach HANSON hergestellten Extrakten, die sie bei fortlaufenden Rattengenerationen spritzten. Von der 3. Generation ab war die Entwicklung der neugeborenen Tiere sehr viel rascher und die Tiere wurden insgesamt gesünder, kräftiger, lebhafter und auch fruchtbarer als die Kontrollen. ROWNTREE und Mitarbeiter berichteten über einen entgegengesetzten Erfolg nach Thymektomie, der sich durch Thymusextraktzufuhr aufheben ließ.

Aus einer größeren Zahl von Versuchen ergibt sich, daß die Keimdrüsenentwicklung die Thymusinvolutions beschleunigt (s. LÖWENTHAL, JOLLY und LIEURE u. a.).

Zwischen Kalk- und Phosphorstoffwechsel und der Thymusdrüse scheinen gewisse Beziehungen vorzuliegen. Nach Thymektomie ist eine Vermehrung der Gewebe an Kalk, eine Erhöhung des Blutkalkgehaltes und eine vermehrte Ausscheidung von Kalk beobachtet worden. Die Implantation von Thymus bewirkt eine vermehrte Kalkablagerung in den Geweben, eine Hypocalcämie und eine verminderte Ausscheidung (s. LENNERT). NIETSCHKE stellte zwei Fraktionen aus der Thymusdrüse her, von denen die eine Hypocalcämie, die andere eine Hypophosphatämie bewirkte.

Sehr merkwürdig sind die von anderer Seite bis jetzt nicht bestätigten Befunde von KLOSE und VOGT, die bei jungen Hunden die Entwicklung eines Verblödungszustandes nach Thymektomie beobachteten, den sie als *Idiotia thymopriva* bezeichnet haben.

## Klinik.

Spezifische Erkrankungen, die mit der Thymus in Zusammenhang stehen, kennen wir nicht. Wir kennen nur eine Reihe von Krankheitsbildern, bei denen Hyperplasien bzw. Tumoren der Thymus beobachtet wurden. Ein Kausalzusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und den Veränderungen der Thymusdrüse ist noch fraglich.

Der plötzliche Tod bei „Status thymico-lymphaticus“ steht, nachdem HAMMAR gezeigt hat, daß die Thymusdrüse in diesen Fällen die Norm an Größe nicht überschreitet, nach Auffassung der meisten Autoren nicht in einem Zusammenhang mit der Thymus. MORO hält es für möglich, daß die engen, nervösen Verbindungen zwischen Thymus und Herz bei dem plötzlichen Tod dieser anscheinend sonst gesunden Kinder eine Rolle spielen. WALDBOTT hat jetzt die These vertreten, daß der Tod auf anaphylaktischen Vorgängen beruht. Der Status thymico-lymphaticus wird als Krankheits- bzw. Todesursache von fast allen Autoren heute abgelehnt.

Eine Hyperplasie der Thymus kommt bei toxischen Krankheitsprozessen, insbesondere beim Basedow, zur Beobachtung. HAMMAR fand bei 43 Basedowfällen 27mal, ROTH bei 20 Fällen 13mal einen hyperplastischen Thymus. Der Schluß, der aus dieser Beobachtung gezogen wurde, daß die Thymusdrüse als Antagonist zu der Schilddrüse wirkt, läßt sich heute nicht mehr aufrecht halten. Es ist nur möglich, daß die Lymphocytose des Basedow mit der Thymusvergrößerung in einem Zusammenhang steht. SCHUMACHER und ROTH berichteten über eine Beobachtung, in der nach Thymusresektion die Lymphocyten zurückgingen, der Basedow bestehen blieb. Thymushyperplasie kann eine Kompression der Atemwege hervorrufen (BOISSONAS, REHN, EHRHARDT, LABAND u. a.). Es ist jedoch fraglich, ob in diesen Fällen von „Thymusasthma“ eine unmittelbare Kompression der Atemwege die Ursache des Stridors darstellt, da bereits die operative Entfernung kleiner Teile in derartigen Fällen eine Besserung bewirkt hat (LÖWENTHAL). In der Beobachtung von HERRMANN war eine gleichzeitig bestehende Recurrenslähmung, die auch in anderen Fällen häufig beobachtet wurde, die unmittelbare Ursache der Atemnot.

Thymustumoren, die man als Thymome bezeichnet, verlaufen meist unter dem Bild von Mediastinaltumoren (STEFKO, DOUB, BARKER u. a.). Es handelt sich meistens um Lymphoendotheliome. Die Tumoren enthalten kleine, lymphocytenartige Zellen, selten HASSALLSche Körperchen.

In etwa der Hälfte aller Fälle von Myasthenia gravis pseudoparalytica fanden sich gutartige oder auch bösartige Thymustumoren (CURSCHMANN). Nach LÖWENTHAL sollen eine Hypotrophie der Thymus bei Frauen, Blastome bei Männern häufiger sein. Da gleichzeitig bei Myasthenia gravis lymphocytaire Infiltrate in der Muskulatur beobachtet wurden, lag es nahe, an einen Kausalzusammenhang zu denken. Die ursprüngliche Auffassung von WEIGERT, daß es sich hierbei um Metastasierung handele, wird heute von keinem Autor mehr vertreten. Heute wird ein Zusammenhang in der Form vermutet, daß als Folge einer spezifischen Thymuswirkung die Zelleninfiltrate in der Muskulatur zur Ausbildung kommen (HALPERN und POPPER, GOLD, WEISTER, ERCKLENTZ u. a.). Eine wichtige Stütze dieser Auffassung ist die Beobachtung von SCHUMACHER und ROTH, in der nach der Entfernung der Thymusdrüse die neben dem Basedow noch vorhandene Myasthenie sich besserte.

Die Diagnose ist schwierig, da sie sich meistens von den Mediastinaltumoren klinisch nicht abgrenzen lassen. Entscheidend ist immer die Röntgenuntersuchung (s. REYHER, SAUPE). Therapeutisch spricht die Thymusvergrößerung sehr gut auf Röntgenstrahlen an.

Ein sicherer Beweis für eine endokrine Funktion der Thymusdrüse ist auch heute noch nicht erbracht. Die Befunde von ASHER sowie ROWNTREE und Mitarbeiter lassen die alte Hypothese, daß der Thymus einen Einfluß auf das Wachstum hat, wieder neu aufleben. HAMMAR hält Beziehungen des Organs zu der Infektionsabwehr und zu Infektionen für gegeben.

## Literatur.

- ANDERSEN, W. H.: J. of Physiol. **74**, 207, 212 (1932). — ASCHER, L.: Wien. med. Wschr. **1934 I**, 565. — Physiologie der inneren Sekretion. Leipzig u. Wien 1936. — ASCHER, L. u. E. LANDOLT: Pflügers Arch. **234**, 605 (1934).
- BARKER, L. F.: Ann. int. Med. **5**, 1113 (1932). — BOISSONAS: Z. Kinderheilk. **7**, 472 (1913).
- CURSCHMANN, H.: Münch. med. Wschr. **1924 II**, 1135.
- DOUB, H. P.: Radiology **14**, 267 (1930). — DUSTIN, A. P.: Arch. internat. Méd. expér. **3**, 1 (1927).
- EHRRHARDT: Arch. klin. Chir. **78**, 599 (1906). — ERCKLENTZ, B.: Klin. Wschr. **1936 II**, 1393.
- GOLD, E.: Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 694. — GUDERNATSCH, J. F.: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, II. Leipzig 1933.
- HALPERN, F. u. H. POPPER: Z. Neur. **132**, 296 (1931). — HAMMAR, A. J.: Klin. Wschr. **1929 II**, 1385, 2313. — Die normal-morphologische Thymusforschung im letzten Vierteljahrhundert. Analyse und Synthese nebst einigen Worten zu der Funktionsfrage. Leipzig 1936. — HERRMANN: Z. Hals- usw. Heilk. **25**, 121 (1924).
- JOLLY, J. u. C. LIEURE: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 762 (1929); **104**, 451 (1930). — JUBA, A. u. P. V. MIHALIK: Z. Anat. **90**, 278 (1929).
- KLOSE, H. u. H. VOGT: Beitr. klin. Chir. **69**, 1 (1910).
- LABAND, A.: Mschr. Kinderheilk. **45**, 225 (1929). — LENART, G.: Erg. inn. Med. **50**, 1 (1936). — LÖWENTHAL, K.: Handbuch der inneren Sekretion von HIRSCH, Bd. 1, S. 709. Leipzig 1932.
- MEISTER, M.: Klin. Wschr. **1936 II**, 1389. — MORGAN, A. H. u. M. C. GRIERSON: Anat. Rec. **47**, 101 (1930). — MORO, E.: Klin. Wschr. **1930 II**, 2185.
- NITSCHKE, A.: Z. exper. Med. **65**, 637, 651 (1929).
- REHN: Dtsch. med. Wschr. **1911 I**, 47. — REYHER, P.: Erg. inn. Med. **39**, 578 (1931). — RIDDLE, O. and J. KRIZANECKÝ: Amer. J. Physiol. **97**, 343 (1936). — ROMEIS, B.: Arch. mikrosk. Anat. **104**, 273 (1925). — Klin. Wschr. **1926 I**, 975. — ROTH, St.: Endokrinol. **10**, 58 (1932). — ROWNTREE, L. G., I. H. CLARK and A. H. HANSON: Arch. int. Med. **56**, 1 (1935). — Amer. J. Physiol. **116**, 132 (1936). — ROWNTREE, L. G., I. H. CLARK, A. H. HANSON, A. STEINBERG, N. H. EINHORN and W. A. SHANNON: Ann. int. Med. **9**, 359 (1935).
- SAUPE, E.: Fortschr. Röntgenstr. **48**, 314 (1933). — SCHUMACHER u. ROTH: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 746 (1913). — STEFKO, W. u. S. KOLESNIKOWA: Z. Krebsforsch. **31**, 155 (1930).
- WALBOTT, G. L.: J. Allergy **4**, 294 (1933). — Amer. J. Dis. Childr. **47**, 41 (1934). — WEIGERT: Neur. Zbl. **20**, 597 (1901). — WINIWARDER, H.: Bull. Acad. Méd. Belg. **5**, 12, 335 (1932). — Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **69**, 118 (1933).

Zusammenfassende Darstellung bei HAMMAR u. LENART.



# Lipodystrophia progressiva.

Von A. JORES-Hamburg.

Mit 1 Abbildung.

**Geschichtliches.** Die ersten Beschreibungen dieses Krankheitsbildes gehen auf BARRAQUER (1906) und auf SIMONS (1911) zurück. Die Krankheit führt nach diesen Autoren auch den Namen der BARRAQUER-SIMONSschen Krankheit. Doch sind auch schon früher hierher gehörige Fälle beschrieben worden, so weist z. B. ZALLA auf eine entsprechende Beobachtung MORGAGNIS hin. Die Bezeichnung Lipodystrophia progressiva stammt von SIMONS.

**Vorkommen.** Die Krankheit ist in allen Ländern beobachtet worden und sicher schon sehr alt. Nach AMÉLINE und QUERCY soll Amenophis V., wie sich aus den diesbezüglichen Abbildungen ergebe, an ihr gelitten haben. Die Annahme von SIMONS, daß sie die jüdische Rasse bevorzuge, kann auf Grund der heute vorliegenden Kasuistik nicht mehr aufrechterhalten werden. Das weibliche Geschlecht wird bevorzugt. Das Verhältnis männlich : weiblich ist auf Grund der heutigen Kasuistik wie 1 : 3,5. Nach STRUNZ lag der Krankheitsbeginn von 21 männlichen Fällen 20mal und von 92 weiblichen 61mal in der ersten Lebensdekade. Von erwachsenen Männern führt STRUNZ nur eine Beobachtung im 32. Lebensjahr an, während bei Frauen sich noch eine gewisse Häufung um das 20. Lebensjahr und zur Zeit der Klimax findet. So sind kürzlich von COHEN und EOS zwei Beobachtungen beschrieben, bei denen der Krankheitsbeginn in das 52. bzw. 55. Lebensjahr fiel.

**Ursachen.** Über die Ursache der Erkrankung ist so gut wie nichts bekannt. Es werden wohl von verschiedenen Autoren voraufgehende Erkrankungen, wie akute Infektionen, Tuberkulose oder auch hereditäre Lues angeführt, ohne daß diese Ereignisse in der Kasuistik so häufig sind, daß man ihnen eine wesentliche Bedeutung zuerkennen kann. In einer Beobachtung von POLLAK wurde eine traumatische Entstehung (Verschüttung im Kriege) angenommen. Einige Autoren weisen darauf hin, daß die Erkrankung in einem „Milieu abnorm veränderter Stoffwechsellage“ (POLLAK) entsteht. VAN LEEUWEN hat über ein familiäres Auftreten bei 3 von 7 Geschwistern, die einer Verwandtenehe entstammten, berichtet. BARRAQUER-FERRÉ beschrieb die Krankheit bei Großmutter, Mutter und Tochter.

**Symptomatologie.** Die Kranken bilden durch die extreme Abmagerung des Gesichtes, des Halses, der oberen Extremitäten und des Thorax, den abnorm fettreichen Beckengürtel und die fettreichen Oberschenkel, ein außerordentlich charakteristisches Bild (s. Abb. 1). P. WEBER schreibt: „Lichtbild oder Illustration beizugeben erscheint unnötig. Man braucht für einen typischen Fall sich nur eine groteske Figur vorzustellen, deren untere Partien nach einer außergewöhnlich üppigen Venus des Ultra-Rubens-Stiles modelliert zu sein scheinen, während das Gesicht und die oberen Körperpartien an die Erynnien bzw. an die volkstümlichen Hexen von MACBETH erinnern.“ Der Fettschwund des Unterhautzellgewebes, insbesondere des Gesichtes ist vollständig und läßt das Skelet klar hervortreten. Das verleiht den Kranken ein totenkopfähnliches Aussehen. Die Fettansammlung am Beckengürtel und den unteren Extremitäten ist exzessiv. So berichtet z. B. H. O. MEYER über folgende Maße: Bei einer

Gesamtlänge von 147 cm weist der Thorax einen Umfang von 69, das Gesäß in Hüfthöhe gemessen, einen solchen von 106 cm auf. Auch die Waden und die Füße können von der Fettansammlung betroffen sein. WILDER fand die Fettansammlung asymmetrisch. Die Abmagerung kann auch fehlen (CHRISTIANSEN, WEBER, SIMONS) bzw. nur auf Gesicht oder oberen Thorax beschränkt bleiben. Auch ein umgekehrter Typ mit Fettzunahme am Oberkörper und Fettschwund an den unteren Extremitäten ist beobachtet worden (BARLOARO). In den

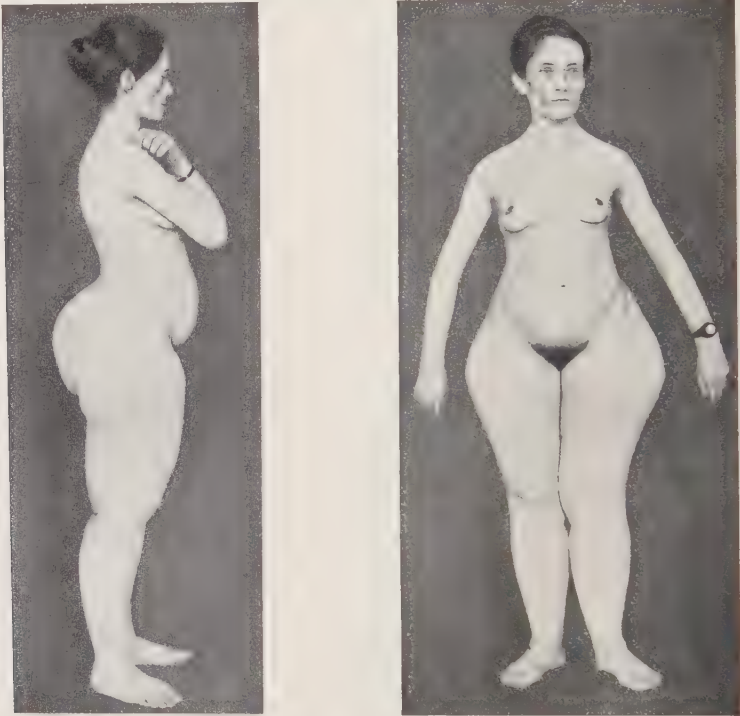


Abb. 1. Lipodystrophia progressiva. (Nach STRUNZ.)

männlichen Fällen ist der hypertrophische Prozeß nicht so ausgeprägt wie in den weiblichen.

Psychische Störungen sind relativ selten, wenn man davon absieht, daß verständlicherweise eine Reihe der Kranken unter ihrem Aussehen und ihrem Zustand sehr leiden (ZIEGLER und SPRUNT). Der Grundumsatz, der sehr häufig bestimmt wurde, ist meistens normal. Grundumsatzsteigerungen fanden MARAÑON, COHEN und EOS, Grundumsatzerniedrigungen und Myxödem CHRISTIANSEN. Doch sind diese Fälle im Hinblick auf die gesamte Literatur so spärlich, daß von einer Regelmäßigkeit nicht gesprochen werden kann. Störungen von seiten anderer endokriner Drüsen sind selten, abgesehen von den sehr häufigen Menstruationsstörungen (Oligomenorrhöe) und gelegentlichen Beobachtungen von Glykosurie oder Diabetes (ZIEGLER). Die Röntgenuntersuchung der Sella fiel fast immer normal aus. Nur EWSEROWA sah in seinem Falle an der Sella einen Knochentumor, der in Form eines Pfeiles nach oben stand. POLLAK fand eine deutliche Übererregbarkeit des Sympathicus. Eine große Zahl der Kranken zeigte Symptome, die wir auf das Zwischenhirn beziehen müssen, wie Polyurie,

Oligurie, Glykosurie, Anomalien der Behaarung, Akrocyanose und Hyperhydrosis (s. Zusammenstellung bei POLLAK und STRUNZ).

**Verlauf und Prognose.** Die Störung entwickelt sich innerhalb von mehreren Jahren bis zu ihrem Höhepunkt und nur gelegentlich rascher; so in der Beobachtung EWSEROWAS im Laufe eines Jahres und in derjenigen von BERGER und SMITH im Verlauf weniger Monate. Auch schubweiser Verlauf ist beobachtet worden (ZIEGLER, BERGER). Die Erkrankung setzt meist mit Schwund des Unterhautfettgewebes ein und erst später folgt die Zunahme des Fettes an den unteren Körperabschnitten. Doch ist auch das Umgekehrte beobachtet worden. Der Grad, bis zu dem die Erkrankung, um dann stationär zu bleiben, fortschreitet, ist verschieden. Die Prognose quoad vitam ist gut. Die Todesfälle, die zur Beobachtung kamen, erfolgten immer an anderen Erkrankungen; die Prognose quoad sanationem ist schlecht. Eine Rückbildung ist nie beobachtet worden.

**Therapie.** Therapeutisch hat sich keine der vielen Maßnahmen bewährt, insbesondere sind die inkretorischen Präparate (Schilddrüse, Hypophyse, Ovarien) fast immer ohne Erfolg angewandt worden. Nur SPRUNTS und BOSTON berichten über eine durch Messungen und Abbildungen belegte Besserung durch Verabfolgung von Hypophysenpräparaten während eines Jahres. Versuche, eine kosmetische Besserung des Aussehens durch Implantation von Fett bzw. Injektion von Paraffin zu erzielen, wurden wiederholt unternommen. HOLLÄNDER ließ z. B. eine Mischung von Menschenfett und Hammeltalg injizieren. Der Erfolg war gut, doch mußten die Injektionen wiederholt werden.

**Diagnose.** Die Diagnose ist im ausgeprägten Zustand leicht. Zu Beginn sind Verwechselungen möglich mit der Hemiatrophia faciei. Der Unterschied liegt in der Halbseitigkeit und darin, daß bei dieser Erkrankung die Atrophie nicht nur das Fettgewebe betrifft. Auch Muskelatrophien können zu Verwechselungen Anlaß geben. Die Lipodystrophia progressiva läßt die Muskulatur völlig intakt. Auch die DERCUMSche Krankheit, die Elephanthiasis, Sklerodermie und SIMMONDSche Krankheit werden sich unschwer abgrenzen lassen.

**Pathologische Anatomie und Genese.** An den atrophischen Hautpartien fehlt das Fettgewebe restlos; an den hypertrophischen ist das Fett seiner histologischen Beschaffenheit wie seinem chemischen Verhalten nach völlig normal. Die wenigen an interkurrenten Erkrankungen verstorbenen und zur Obduktion gelangten Fälle lassen ein einheitliches Bild durchaus vermissen. ZALLA fand in der Hypophyse eine Cyste und in dem restierenden Hypophysenvorderlappen reichlich chromophile Zellen. Die übrigen Drüsen waren intakt. Über einen ähnlichen Befund berichtet auch MARBURG. Beide Autoren deuten die Befunde als Zeichen einer Hyperaktivität. Die weiteren Obduktionsbefunde (HUSLER, WEBER-GUNewardene, POLLACK und GILL) ergaben keine wesentlichen Veränderungen, insbesondere nicht an den inkretorischen Drüsen.

Es liegt nahe, die Erkrankung mit endokrinen Störungen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die Ansammlung des Fettes nach dem weiblichen Typ, die gelegentliche (nicht regelmäßige!) Entwicklung der Krankheit mit Menarche oder Klimax und die häufigen Menstruationsstörungen sind als Zeichen einer primär ovariellen Erkrankung angeführt worden. Man wird bei diesen Symptomen höchstens von gewissen Hinweisen sprechen können. Auch die oben angeführten Befunde ZALLAs und MARBURGs, die als Hyperaktivität der Hypophyse gedeutet wurden, sind als Ausdruck einer endokrinen Störung gewertet worden. Da die Erkrankung meist im 8. Lebensjahr einsetzt, dachte KLEIN an eine Mitbeteiligung der Epiphyse, in Anlehnung an die Anschauung von MARBURG, daß mit dem 8. Lebensjahr eine Involution des Organs einsetzt. Verschiedentlich wird über das Verhalten der Zirbel bei Obduktionen berichtet, doch haben sich nie Veränderungen



feststellen lassen. Auch die Altersinvolution der Zirbel (s. S. 389) wird von den meisten Autoren nicht anerkannt. Bei den meist restlos negativen Obduktionsbefunden an den Inkretdrüsen und dem Fehlen klinischer Zeichen einer endokrinen Störung — die oben angeführten Hinweise sind in keiner Weise ausreichend — dürfen wir wohl die endokrine Genese der Erkrankung in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Untersucher ablehnen.

Das markante Symptom ist die besondere Art der Fettverteilung. Die Fettverteilung im Gewebe unterliegt einer zentral nervösen und einer rein lokal bedingten Regulation. Das Erhaltenbleiben eines Lipoms trotz stärkster allgemeiner Abmagerung, die Lipotrophia circumscripta und die eindrucksvolle Beobachtung von BERGMANNs, der bei Entwicklung einer Fettansammlung am Bauch sah, wie auch ein auf den Handrücken transplantiertes Stück der Bauchhaut fett wurde, sprechen eindeutig für die „lipomatöse Tendenz“ des Gewebes. Diese dürfte in erster Linie bei der Erkrankung gestört sein. Die nahezu segmentäre Anordnung des Fettschwundes und der Fettansammlung läßt weiter an zentralnervöse Momente denken. In dieser Hinsicht liegen eine große Zahl von Hinweisen vor. KLIEN hat eine Tabelle veröffentlicht, die STRUNZ jetzt noch ergänzt hat, aus der hervorgeht, daß fast alle Fälle mehr oder weniger ausgesprochene diencephale Symptome boten. Der Kranke POLLAKs, bei dem sich die Erkrankung nach einem schweren Trauma entwickelte, bot noch choeratisch-athetoide Zuckungen.

So sieht auch die Mehrzahl der Untersucher (H. CURSCHMANN, POLLAK, EWSEROWA, MARBURG, KLIEN, MENDEL u. a.) in der Lipodystrophia progressiva eine tropho-neurotische Störung mit dem primären Krankheitssitz in dem Diencephalon. Auf Grund der neueren Erkenntnisse wird man das lokale Moment, das im Gewebe selbst gelegen ist, mehr berücksichtigen müssen.

## Literatur.

- AMÉLINE, M. et P. QUERCY: *Revue neur.* **1920**, 448.  
 BARLARO: Zit. nach MENDEL. — BARRAQUER: Zit. nach STRUNZ. — BARROQUER-FERRÉ, L.: *Presse méd.* **1935 II**, 1672. — BERGER, E.: Zit. nach STRUNZ. — BERGMANN, G. v.: *Funktionelle Pathologie*, S. 321. Berlin 1936. — BOSTON, N.: *N. Y. med. J.* **118**, 668 (1923).  
 CHRISTIANSEN, V.: *Revue neur.* **1922**, 747; Nr 9, 1169. — COHEN, S. J. and B. M. EOS: *Arch. of Neur.* **32**, 184 (1934). — CURSCHMANN-CRAMER: *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Berlin 1925.  
 EWSEROWA, E. K.: *Z. Neur.* **118**, 489 (1929).  
 HOLLÄNDER, E.: *Münch. med. Wschr.* **1910 II**, 1794. — *Z. Neur.* **5**, 633 (1911). —  
 HUSLER, J.: *Z. Kinderheilk.* **10**, 116 (1914).  
 KLIEN, H.: *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, 206.  
 LEEUWEN, H. C. VAN: *Z. klin. Med.* **123**, 534 (1933).  
 MARAÑÓN u. CASCOS: Zit. nach STRUNZ. — MARBURG, O.: *Zur Kenntnis der Zirbeldrüse*. *Arch. neur. Inst. Wien* **1920**. — *Arch. neur. Inst. Wien* **30**, 1 (1927). — MENDEL, R.: *Z. Neur.* **147**, 757 (1933). — MEYER, H. O.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **74**, 204 (1922). — MOSSE: *Dtsch. med. Wschr.* **1920 II**, 985.  
 POLLAK, F.: *Z. Neur.* **127**, 415 (1930). — POLLOCK, E. and B. GILL: *Arch. of Pediatr.* **44**, 42 (1927).  
 SIMONS, A.: *Z. Neur.* **5**, 29 (1911); **19**, 377 (1913). — *Berl. klin. Wschr.* **1913 II**, 1454. —  
 SPRUNT, TH.: *South. med. J.* **16**, 333 (1923). — STRUNZ, E.: *Lipodystrophia progressiva*. Diss. Leipzig 1933.  
 WEBER, P.: *Brit. J. Childr. Dis.* **14**, 170 (1917); **26**, 81. — WEBER, P. and T. H. GUNEWARDENE: *Proc. roy. Soc. Med., sect. Dis. Childr.* **12**, 13 (1919). — *Brit. J. Childr. Dis.* **16**, 200 (1919). — WILDER, J.: *Z. Neur.* **116**, 275 (1928).  
 ZALLA, M.: *Riv. Pat. nerv.* **25**, 25 (1920). — ZIEGLER, L.: *Brain* **51 II**, 147 (1928).  
 Zusammenfassende Darstellung siehe bei STRUNZ u. MENDEL.

# Die Dercumsche Krankheit (Adipositas dolorosa).

Von A. JORES-Hamburg.

1888 beschrieb DERCUM unter der Bezeichnung Adipositas dolorosa eine besondere Form der Fettsucht, die sich durch Anordnung, Beschaffenheit und Schmerzhaftigkeit des Fettgewebes von der gewöhnlichen Fettsucht unterschied. In der Literatur wurden später eine Reihe weiterer ähnlicher Fälle mitgeteilt, doch ist die Erkrankung insgesamt nicht besonders häufig. Frauen werden stärker befallen als Männer. Nach PRICE ist das Verhältnis wie 6:1. Die Krankheit kann in jedem Lebensalter beginnen. Zur Zeit des Klimakteriums findet sich eine Häufung. Neben konstitutionellen Momenten — die Kranken stammen vielfach aus fettsüchtigen Familien — spielt auch der Alkoholismus als auslösende Ursache eine Rolle (FALTA).

**Symptomatologie.** Die Fettansammlungen können diffus oder in meist symmetrisch angeordneten Knoten vorhanden sein (diffuse und nodöse Form). Das Fett fühlt sich fest, körnig und knotig an. DERCUM vergleicht es mit einem Bündel von Würmern. Vorderarme, Unterschenkel, Hände, Füße, Hals und Gesicht bleiben von den Fettansammlungen fast immer frei und fallen durch ihre relative Zierlichkeit gegenüber den starken Fettansammlungen am Stamm und den Oberschenkeln auf. Das Fettgewebe ist äußerst schmerzhaft. Die geringste Berührung kann bereits Beschwerden verursachen, so daß die Kranken große Qualen leiden. Die Schmerzen haben häufig Anfallscharakter, bestehen also nicht kontinuierlich und werden in manchen Fällen überhaupt nur auf Druck empfunden. Diese Druckschmerzhaftigkeit ist ein Frühsymptom, das der Fettsucht vorausgehen kann. VITAUT hat als weitere nahezu regelmäßig vorhandene Symptome auf eine hochgradige Asthenie und psychische Störungen aufmerksam gemacht. Die Hinfälligkeit und Muskelschwäche kann hohe Grade annehmen und an die Adynamie des Addisonkranken erinnern. In psychischer Hinsicht werden Willensschwäche und depressive Psychosen, die nach WEYGAND zu den reaktiven Psychosen zu rechnen sind, beobachtet. An weiteren Symptomen werden lokale Zirkulationsstörungen, Venektasien, Neigung zu Spontanblutungen, ödematöse Durchtränkung der Haut (GRAFE), vasomotorische Störungen mit Bildung von Blasen in der Haut während der Anfälle, vorzeitiges Ergrauen, Fehlen der Achselhaare, Hyperpigmentationen (LICHTWITZ) und Xantelasmen erwähnt. Erhöhte Körpertemperaturen beobachtete BOLLER. Eine Kombination mit arthritischen Prozessen an der Wirbelsäule, den Hüft- und Kniegelenken beschrieb außer DERCUM noch GÜNTZ. GRAM macht auf die häufige postklimakterische Symptomentrias: Adipositas dolorosa, Arthritis der Kniegelenke und Hochdruck aufmerksam, doch scheint es fraglich, ob alle 69 Fälle des Autors der DERCUMschen Krankheit zugerechnet werden dürfen.

Der Grundumsatz ist fast immer normal gefunden worden. GRAFE stellte einen niedrig normalen Wert fest und JÜLICH eine verminderte spezifisch-dynamische Wirkung. GÜNTZ sah eine diabetische Stoffwechselstörung und berichtet über einige wenige ähnliche Befunde der älteren Literatur.

**Verlauf und Prognose.** Die diffuse Form gibt eine etwas schlechtere Prognose als die nodöse. Erstere verläuft schleichend und meist progredient, die Asthenie kann hohe Grade annehmen und schließlich zum Tode führen. Bei der nodösen Form ist die Progredienz weniger ausgesprochen; es sind spontane Remissionen und weitgehende Besserungen möglich. Die Krankheitsentwicklung erfolgt meist langsam und schleichend.

**Diagnose.** Die Diagnose ergibt sich aus den Kardinalsymptomen: Knotigerbe Beschaffenheit des Fettes, Spontan- oder Druckschmerzhaftigkeit, Asthenie und psychische Störungen. Die Übergänge zu anderen Formen der Fettsucht, insbesondere im Klimakterium (s. GRAM), sind fließend, so daß in den Grenzfällen die Diagnose auf Schwierigkeiten stößt. Als zur Diagnose unerläßlich gilt die Schmerzhaftigkeit und die besondere palpatorische Beschaffenheit des Fettes.

**Therapie.** In therapeutischer Hinsicht läßt sich Morphin zur Bekämpfung der Schmerzen häufig nicht vermeiden. Schilddrüsentherapie hat in einigen Fällen völlige Heilung gebracht (DERCUM, CURSCHMANN, FROWEIN, PRICE und BIRD u. a.), in anderen aber auch völlig versagt. Hypophysenvorderlappen- und Ovarpräparate waren nach GRAFE, WALTON, BEHR u. a. erfolgreich. BOLLER erzielte in 6 Fällen durch Novocaininjektionen in die schmerzhaften Fettknoten ausgezeichnete Erfolge. Er verwandte eine 2—4%ige Novocainlösung in steigenden Dosen, beginnend mit 10—60 ccm, die täglich mit langer Nadel injiziert wurde. Ursprünglich war die Behandlung rein lokal zur Bekämpfung der Schmerzhaftigkeit gedacht, es zeigte sich jedoch, daß sie eine dauernde Besserung und sogar Heilung mit Reduktion des Fettgewebes und Gewichtsabnahme zur Folge hatte. Röntgenbestrahlung der Schilddrüse und durch MONTGOMERY jetzt auch der Hypophyse sind mit gutem Erfolg versucht worden.

**Pathologische Anatomie und Ätiologie.** Die zur Obduktion gelangten Fälle lassen einen einheitlichen Befund vermissen. Das Fettgewebe zeigte, abgesehen von einem Reichtum an Bindegewebe, ein normales Aussehen und auch in chemischer Hinsicht verhielt es sich wie normales Fettgewebe (PAGE). An den in dem Fett verlaufenden Nerven fanden DERCUM, BURR und BALLET perineurische und interstitiell entzündliche Veränderungen, an den Gefäßen FALTA privasculäre Infiltrationen. DERCUM berichtete über atrophische Bezirke und Verkalkungen in der Schilddrüse. Auch andere Autoren (PRICE, LÖNING und FUSS) sahen ähnliche Schilddrüsenveränderungen. Gliome, eine bindegewebige Induration der Hypophyse (LICHTWITZ) und ein Hydrocephalus (FALTA) sind weiter beobachtet worden. Alle diese Befunde, insbesondere die an den endokrinen Drüsen, sind aber sehr wechselnd und ohne Regelmäßigkeit. WINKELMANN und ECKERL stellten 1925 die 16 Obduktionsfälle der Weltliteratur zusammen und betonten, daß die Befunde so wenig einheitlich sind, daß sie Schlüsse auf die Pathogenese nicht zulassen.

THANNHAUSER bezweifelt daher, daß es sich bei der DERCUMSchen Krankheit überhaupt um eine Erkrankung sui generis handelt. Eine rein endokrine Genese wird man auf Grund der Befunde nicht anerkennen können. Vielfach ist an eine Schilddrüsenkrankung als Ursache gedacht worden. Auch die therapeutischen Erfolge wurden zur Stütze dieser These herangezogen. Doch sind so viele völlig verschiedene Behandlungsverfahren erfolgreich gewesen, daß wohl keines zur Aufklärung der Genese dienen kann. Die meisten Autoren sehen das Wesen der Erkrankung in einer throphoneurotischen Störung, ohne damit den endokrinen Drüsen jeden Einfluß abzusprechen. Mehr läßt sich wohl vorläufig über die Pathogenese nicht aussagen.



## Literatur.

BEHR: Dtsch. Z. Nervenheilk. **71** (1920). — BOLLER, R.: Klin. Wschr. **1931 I**, 120; **1934 II**, 1786.

CURSCHMANN, H.: Med. Klin. **1923 I**, 27.

DERCUM: A subcutan connective tissue dystrophie of the arms and back, associated with symptoms resembling myxoedema. University med. Magaz., Dez. 1888. — Amer. J. med. Sci. **1892**. — DERCUM, BURR and BALLET: Amer. J. med. Sci. **1902**, 949.

FALTA: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von MOHR-STAEHELIN, Bd. 4, 2, S. 1332. Berlin 1927. — FROWEIN, B.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **72**, 56 (1921).

GRAFE, E.: Münch. med. Wschr. **1920 I**, 359. — GRAM, H. C.: Acta med. scand. (Stockh.) **73**, 139 (1930). — GÜNTZ, E.: Klin. Wschr. **1928 I**, 1088.

JÜLICH: Med. Klin. **1923 I**.

LICHTWITZ, L.: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von MOHR-STAEHELIN, Bd. 4, 1, S. 925. Berlin 1926. — LÖNING u. FUSS: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1906**, 222. MONTGOMERY, St. K.: Brit. med. J. **1936**, Nr 3920, 357.

PAGE, J. H.: Virchows Arch. **279**, 262 (1930). — PRICE: Amer. J. med. Sci. **1909**. — PRICE and BIRD: J. amer. med. Assoc. **84** (1925).

THANNHAUSER: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München 1929.

VITAUT: Maladie de Dercum. Thèse de Lyon **1901**.

WALTON: Lancet **1921 I**. — WEYGAND: Klin. Wschr. **1928 I**, 1203. — WINKELMANN, V. W. and J. L. ECKERL: J. amer. med. Assoc. **85**, 1935 (1925).

Zusammenfassende Darstellung bei FALTA u. LICHTWITZ.

# Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literatur.

- Abadie 345, 383.  
 Abderhalden, E. 70, 145, 148.  
 Abel 275, 374.  
 Abelin, J. 37, 58, 60, 70, 76, 98, 123, 148.  
 Abelons, I. E. 396, 402.  
 Abercrombie 200.  
 Abrami, P. 25, 113.  
 Abrikosoff 121, 126, 148.  
 Achard, Ch. 125, 148, 360, 386.  
 Acqua, Dell', G. 299, 378.  
 Ada, W. 102.  
 Adams, A. E. 313, 381.  
 Addison 398, 402.  
 Adler, E. 153, 198.  
 — L. 123, 130, 148, 198.  
 — S. 231, 303, 379.  
 Adlersberg, D. 80, 81, 98, 203, 214, 215, 216, 224, 226, 231, 292, 376.  
 — E. 231, 292.  
 Ahlinger 309.  
 Ahlström, C. G. 380.  
 Aichbergen 394, 403.  
 Aikins, W. H. B. 90, 98.  
 Aitken, R. S. 371, 387.  
 Albertsberg 17, 98.  
 Albright, F. 243, 247, 250, 258.  
 — Ellsworth, J. 213, 231, 243, 247, 250, 258.  
 Albu 229, 231.  
 Aldrich, T. B. 375.  
 Alexander, G. 119, 148, 159, 170.  
 Alexandrescu, G. 418.  
 Allen, E. 408, 417.  
 — F. 366, 387.  
 — W. M. 417.  
 Allison, R. G. 98.  
 Allott, E. N. 399, 402.  
 Almaglia, M. 27, 111.  
 Alperstein, B. B. 324, 376.  
 Alpert, L. K. 394, 402.  
 Altenburger, E. 39, 98, 228, 239.  
 Altmann, F. 349, 350, 385, 413.  
 Améline, M. 423, 426.  
 Ancel 404, 417.  
 Anders, I. M. 342, 383.  
 Andersen, D. H. 390, 393.  
 — W. H. 420, 422.  
 Anderson, E. M. 276, 286, 303, 305, 306, 374, 376, 379.  
 Andrencci, E. 313, 380.  
 André-Thomas 350, 385.  
 Andreis, N. 373.  
 Annan, S. 397, 402.  
 Anselmino, K. I. 282, 283, 284, 285, 286, 288, 299, 300, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 324, 325, 358, 375, 376, 378, 379, 380, 381, 383, 385.  
 Antepol, W. 308, 380.  
 Aran, M. 5, 47, 98, 194, 231, 303.  
 Argand, R. 396, 402.  
 Arguelles, G. 403.  
 Argutinsky 139, 148.  
 Arnold, I. 341, 344, 383.  
 Arnstein, A. 336, 383, 387.  
 Aron, M. 303, 325, 371, 379, 387, 404, 417.  
 Aronson, V. 379.  
 Artundo, A. 297, 304, 377, 379.  
 Artwinski, E. 350, 385.  
 Arvay 148, 148.  
 Asher, L. 1, 4, 50, 53, 59, 70, 98, 99, 120, 148, 404, 417, 418, 420, 421, 422.  
 Aschheim, S. 271, 301, 324, 378, 405, 406, 417, 418.  
 Aschner, B. 270, 278, 280, 292, 295, 297, 304, 366, 368, 374, 375, 376, 377, 379, 387, 389, 393, 412, 417.  
 Aschoff, L. 56, 98, 139, 148, 154, 170, 265, 291, 373, 376, 404, 417.  
 Ascoli 304, 379.  
 Ask, E. 242, 258.  
 Askanazy, M. 46, 99, 240, 246, 248, 258, 351, 385, 392, 393.  
 Askey 20, 99.  
 Assmann, H. 121, 148, 242, 243, 258.  
 Atkinson, F. R. B. 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 383, 384.  
 Aub, I. C. 87, 108, 247, 258, 353, 385.  
 Auerbach, E. 231.  
 — L. 146, 149, 190.  
 Ausch, G. 383.  
 Austin, P. R. 378.  
 Ayres, G. B. 297, 377.  
 Azérad 377.  
 Babinski 286, 361, 376.  
 Bach, M. I. 336, 383, 387.  
 Backus 203, 232.  
 Baenisch 334, 382.  
 Baensch 382.  
 Bänder 381.  
 Bäumler 79.  
 Bailey 334, 382, 392, 393.  
 Bailiff, L. 313, 343, 347, 383, 384.  
 Balalescu 96.  
 Balder, E. v. 31, 99.  
 Baldi 207, 231.  
 Balint, I. 379.  
 — R. 27, 76, 99.  
 Ballet 77, 99, 428, 429.  
 Ballacéano, G. 380.  
 Ballmann, E. 347, 384.  
 Baltacéanto 313.  
 Banfi, M. 367, 387.  
 Bang, J. 37, 99.  
 Bansi, H. W. 20, 35, 55, 66, 79, 99, 114, 121, 149.  
 Banting, F. G. 395, 399, 402.  
 Barath, I. 99.  
 Barbacci, G. 413, 417.  
 Barclay, A. E. 87, 99.  
 Barger 57, 103.  
 Barges, R. 345, 383.  
 Barker, L. F. 343, 344, 350, 383, 385, 421, 422.  
 — P. S. 385.  
 Barkmann, A. 119, 149.  
 Barlaro 424, 426.  
 Barlow, R. A. 119, 149.  
 Barone, V. G. 342, 383.  
 Barr, O. P. 252, 256, 258.  
 Barraquer 423, 426.  
 Barre, I. La 283, 307, 313, 376, 380, 381.  
 Barrenschcen 242, 258.  
 Barsony, Th. 348, 384.  
 Bartels 361.  
 Barth 20.  
 Bary 202.  
 Basedow, Karl von 5, 8, 10, 16, 17, 24, 32, 41, 63, 99.  
 Basir, M. A. 266, 373.  
 Bassett 379.  
 Batelli 202, 237.  
 Bates, R. W. 280, 375, 379, 382.  
 — W. 382.  
 Bauer, Julius 2, 4, 12, 13, 16, 18, 19, 27, 29, 30, 32, 33, 38, 39, 42, 47, 48, 50, 53, 54, 55, 61, 65, 70, 74,

- 77, 80, 85, 89, 90, 98, 99,  
117, 122, 123, 131, 132,  
142, 146, 147, 149, 157,  
164, 165, 169, 170, 179,  
189, 195, 197, 199, 231,  
247, 253, 258, 276, 292,  
295, 296, 304, 306, 310,  
346, 349, 354, 356, 364,  
365, 368, 374, 376, 380,  
383, 384, 385, 387, 401,  
402, 412, 413, 416, 417.  
Bauer, K. H. 54, 99.  
— R. 39.  
— Th. 385.  
— W. 258.  
Baumann, E. J. 56, 79, 99,  
400, 403.  
Bayard 164, 170.  
Bayer 209, 210, 211, 218, 231.  
Bayon, G. P. 156, 170.  
Beard, A. H. 98.  
Bechhold 28.  
Becht, E. 278, 280, 303, 344,  
375, 378, 384.  
Bechterew, v. 178, 181, 231.  
Beck, Karl 86, 99, 127, 149,  
305.  
— H. 379, 382.  
Becker 19, 99.  
Beckmann, I. W. 337, 383.  
Béclère 333, 382.  
Becmeur 368, 387.  
Beebe 78, 99, 206, 208, 226,  
227, 231.  
Beer, A. 317, 382.  
Behr 428, 429.  
Behrendt, H. 174, 179, 226,  
231.  
Behrens, L. H. 348, 384.  
Belloni, G. B. 367, 368, 387.  
Beltrametti, L. 313, 380.  
Bénard 91, 99.  
Benatt 218, 239.  
Bence, J. 122, 149.  
Benda, C. 263, 264, 265, 266,  
269, 341, 373, 374, 383,  
390, 392, 393, 414, 417.  
Benecke, E. 251, 258, 416, 417.  
Benedict, E. B. 278, 304, 341,  
375, 384.  
Benetato 299, 378.  
Beninato, R. 378.  
Beniamini, H. 413, 417.  
Bennet 144.  
Benoit, I. 268, 373.  
Bentz, W. 291, 376.  
Berberich, F. 404, 417, 418.  
Berglinger, W. 2, 4, 149, 263,  
264, 265, 309, 310, 337,  
345, 347, 350, 353, 356,  
363, 364, 369, 371, 373,  
374, 375, 380, 383, 384,  
385, 387, 389, 390, 392,  
393, 413, 417.  
Berencsy, v. 209, 218, 227,  
231.  
Berend 231.  
Berg 218.  
Bergami, G. 380.  
Bergell, P. 90, 99.  
Berger, E. 54, 425, 426.  
Bergmann, G. v. 37, 50, 58,  
66, 70, 99, 123, 148, 149,  
327, 333, 368, 370, 372,  
373, 382, 387, 393, 426,  
426.  
Bergonié 89, 99.  
Bergstrand, H. 245, 258, 353,  
385.  
Beringer 293.  
Berkeley, W. N. 70, 99, 206,  
208, 226, 227, 231.  
Berman 206, 231.  
Bernard, Claude 12, 47.  
Bernhardt, H. 35, 99, 123,  
149, 184, 298, 365.  
— R. 378.  
Bernstein, S. 362, 386.  
Bertheau, H. 71, 99.  
Bertlinger 276, 302, 306, 307.  
Best, C. H. 376.  
Beth, H. 185, 231.  
Bethe 393.  
Betke, R. 190, 234.  
Bettoni, Italo 356, 369, 385,  
387.  
Beumer 138, 149.  
Beyer 274.  
Biasotti, A. 378.  
— H. 282, 283, 297, 376, 378.  
Biazio, B. de 311, 381.  
Bickel, G. 18, 19, 21, 99,  
370, 371, 387.  
Biedl, A. 26, 83, 99, 173, 192,  
199, 205, 208, 209, 220,  
221, 231, 258, 258, 265,  
270, 271, 364, 365, 373,  
374, 385, 387, 395, 402.  
Bienfait, A. 46, 99.  
Bier, Art 35, 78, 79, 93, 99.  
— Aug. 99.  
Bierring 283, 307, 375, 380.  
Biggart, I. H. 291, 293, 376.  
Binder, L. 278, 280, 375.  
Binet, L. 397, 402.  
Bing, H. J. 39, 99, 130.  
— R. 149.  
Binger, C. 215, 231.  
Birch 17, 100.  
Bircher 76.  
— E. 56, 63, 100, 115, 144,  
149, 155, 157, 159, 160,  
163, 165, 166, 169, 170.  
— H. 149, 163, 165, 166,  
169, 170.  
Bird 428.  
Bisch 292.  
Bise, M. C. 343, 383.  
Bishop 306.  
Bissonette 314.  
— T. A. 268, 373, 381.  
— Th. H. 381.  
Bittorf, A. 27, 48, 50, 55,  
100, 189, 231.  
Bjyan 299, 343, 378.  
Bjergaard 324.  
Black, P. T. 285, 376.  
Blackford 18, 100.  
Blair, I. E. 240, 249, 259.  
Blanco, C. 303, 344, 383.  
Blanck, G. 31, 63, 100.  
Blatherwick 186, 239.  
Bleibtreu 36, 100.  
Blencke 244, 258.  
Bliss, R. W. 190, 231, 402.  
— S. W. 402.  
Bloch 185, 231.  
Blount, R. F. 309, 380.  
Blum, F. 48, 52, 75, 78, 79,  
86, 100, 191, 225, 231.  
Blume, P. 86, 89, 90, 109.  
Blumenthal 77, 100.  
Blumgart 122, 149, 332, 382.  
Blunschy 31.  
Bobb-Smith 386.  
Bock, K. A. 121, 149.  
Bodansky, A. 240, 248, 249,  
259.  
Bodart 96.  
Böger, A. 39, 72, 98, 100, 204,  
231.  
Boenheim, F. 27, 29, 78, 83,  
100, 121, 149, 183, 365,  
372, 387, 388.  
Boese 193, 231.  
Börger 361, 386.  
Böttcher 121.  
Böttger, G. 274, 275, 289, 290,  
326, 332, 374, 376, 382.  
Boevé, I. H. 250, 254, 260.  
Bogert 215, 239.  
Boinet, Ed. 25, 100, 371, 388.  
Boitschewa, A. 28, 112.  
Boissonas 421, 422.  
Bokelmann, O. 316, 317, 318,  
382.  
Bolaffio 40.  
Bollack 351.  
Boller, R. 427, 428, 429.  
Bolten, G. C. 132, 149.  
Boltino, I. A. 385.  
Bomskov, C. 213, 237.  
Bonhoeffer 22.  
Bonnier 411, 417.  
Boothby, W. M. 34, 35, 37, 42,  
64, 69, 75, 82, 93, 100,  
105, 108, 109, 123, 124,  
145, 146, 149, 226, 231.  
Borak, J. 86, 100, 244, 258,  
258, 259, 314, 341, 381,  
383.  
Borchardt, L. 15, 47, 54, 62,  
111, 283, 288, 348, 349,  
362, 375, 376, 383, 384,  
386, 412, 417.



- Borchers, E. 198, 229, 231.  
 Bornstein, B. 350, 385.  
 Borruso, G. 288, 376.  
 Bossert, O. 202, 231.  
 Boston, N. 14, 100, 425, 426.  
 Bouin, P. 404, 417.  
 Bourguignon 181, 231.  
 Bourneville 127, 139, 141, 143, 149.  
 Bourquin 291, 376.  
 Bouveret 199, 232.  
 Boyksen 46, 100.  
 Brack 392, 393.  
 Braier, B. 297, 378.  
 Brailey, A. G. 84, 112.  
 Bram, I. 70, 100.  
 Brandenburg, E. 389, 393.  
 Brandenstein, v. 190, 232.  
 Branovacký 70, 157, 170.  
 Bratton, A. B. 356, 371, 386, 388.  
 Brauch, F. 20, 100.  
 Brauer, E. W. 385.  
 Braun, L. 86, 100.  
 Breitfeller, M. 400, 402.  
 Breitner, B. 53, 57, 59, 83, 100, 163, 170.  
 Brenning, R. 310, 343, 380, 383.  
 Brett 124, 150.  
 Breus 155, 170.  
 Brieger 63.  
 Briese, M. 313, 343, 383.  
 Bright, E. M. 402.  
 Brill, L. 317, 382.  
 Brisseaud 348, 361, 384, 386.  
 Brissery 361, 386.  
 Brisson 281, 375.  
 Britton, S. W. 399, 402.  
 Brock 360, 361, 386.  
 Bröcking, E. 50, 100.  
 Broders, A. C. 172.  
 Broster, L. R. 401, 402, 403.  
 Brouger 232.  
 Browder, E. I. 401, 403.  
 Browell, R. A. 397, 402.  
 Brown, Graham 220.  
 Brütt, H. 35, 100, 297, 378.  
 Brugsch, Th. 37, 281, 284, 347, 375, 384.  
 Brun 361, 386.  
 Bruni, E. 106, 123, 126, 151.  
 Bruns, P. 149.  
 — V. 14, 100, 142.  
 Bryan, A. H. 384.  
 Bryson, L. F. 25, 100.  
 Buchem, F. S. P. v. 299, 352, 378, 385.  
 Buchheim 62.  
 Büchner, F. 402.  
 Buck, de 73, 107.  
 Buday 348, 384.  
 Bühler 37.  
 Bugbee, E. P. 375.  
 Buhler 111, 124.  
 Bulber 252.  
 Bulbring, E. 250, 258.  
 Bulger, H. A. 242, 258.  
 Bultschenko 122, 149.  
 Bunim, J. 385.  
 Buono, P. Del 317, 318, 382.  
 Burgdorf, A. 263, 373.  
 Burger, K. 390, 393.  
 Burges 290, 376.  
 Burghart 77, 100.  
 Burn, J. H. 285, 376.  
 Burns 186, 208, 210, 237.  
 Burr 428, 429.  
 Buschan, G. 5, 47, 66, 100, 128, 133, 149.  
 Buschke, F. 275, 289, 292, 315, 376.  
 — W. 381.  
 Busse, M. A. 100.  
 Butenandt, A. 2, 4, 405, 406, 408, 417, 418.  
 Butler 90.  
 Buttu, G. D. 297, 378.  
 Cachin, M. 387.  
 Caesar, K. G. 381.  
 — R. G. 275, 315, 375.  
 Cahill, G. F. 355, 356, 359, 385.  
 Caillian, F. 343, 345, 384.  
 Cajal, V. R. 265, 373.  
 Calder, R. M. 306, 356, 359, 385.  
 Calvet, J. 390, 393.  
 Camerer 365, 368, 387, 388.  
 Cameron, G. R. 264, 373.  
 Camp, L. 317, 382.  
 Campailla, G. 345, 383.  
 Campbell, I. 285, 376.  
 Camus 291, 376.  
 Canal 213, 232.  
 Candela, N. 383.  
 Cannavó, L. 299, 378.  
 Cannon, W. B. 396, 397, 402.  
 Cantarow, A. 216, 232.  
 Cantilo, E. 315, 381.  
 Carbonnières, Ramond de 154, 170.  
 Carlson 208, 232.  
 Carnot, P. 194, 232, 343, 383.  
 Caro, L. 30, 61, 100.  
 Carusi, R. 367, 387.  
 Casamor, A. B. 412, 417.  
 Cascos 426.  
 Cassirer 348.  
 Castex, M. R. 18, 31, 100, 244, 259, 304, 379.  
 Caven 216, 232.  
 Ceelen 127, 149.  
 Chahovitch, X. 304, 379.  
 Chaljavín, A. E. 342, 384.  
 Chamberlain, E. N. 285, 376.  
 Chamisso 128, 149.  
 Chanay, W. C. 119, 149.  
 Chang, H. Ch. 20, 100.  
 Charcot 5, 17, 21, 22, 32, 25, 26, 41, 43, 47, 54, 63, 100, 115, 117, 120, 149.  
 Chatin 164, 170.  
 Cheadle 200.  
 Ch'en, G. 303, 379.  
 Chester, W. 365, 387.  
 Chiari 80.  
 Chotzen 85, 100.  
 Christ 228.  
 Christeller 240, 252, 258.  
 Christiansen, V. 424, 426.  
 Churchill, E. 254, 259.  
 Chvostek, sen. 6, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 27, 31, 32, 37, 38, 47, 48, 54, 55, 63, 64, 76, 77, 81, 85, 96, 100, 173, 174, 181, 188, 199, 223, 232.  
 — Fr. jun. 101, 181, 183, 194, 199, 232.  
 Cipriani 342, 383.  
 Citron, I. 252, 259.  
 Ciuffini 30, 101.  
 Clairbone, I. H. 15, 101.  
 Clairmont, P. 335, 382.  
 Clandon 164.  
 Clark, E. P. 215, 227, 232.  
 — J. H. 393, 420, 422.  
 Clarke 200, 215.  
 Clauberger, C. 417.  
 Claude, F. 70, 102.  
 Clemens, P. 37, 40, 101.  
 Clemente, G. 390, 393.  
 Cléret 355, 385.  
 Clivius 318.  
 Close 306.  
 Closs 58, 93, 104.  
 Cobet 39, 101.  
 Cockayne, E. A. 365, 387.  
 Coelho, Ed. 39, 101.  
 Cohen, A. 83, 112.  
 Cohen, S. I. 423, 424, 426.  
 Cohn 71, 74, 101.  
 Coindet 62, 164, 170.  
 Coller, F. A. 385.  
 Collin, R. 264, 269, 270, 276, 326, 373, 374, 382.  
 Collip, I. B. 3, 4, 174, 203, 206, 212, 227, 232, 274, 285, 303, 304, 305, 374, 376, 379.  
 Compère, E. L. 254, 259.  
 Conitzer, L. 124, 151.  
 Cooksey, W. B. 68, 102.  
 Coope, R. 285, 376.  
 Cope, O. 254, 259.  
 Coppez, H. 17, 101.  
 Corbini, G. 362, 386.  
 Cordua, R. 89, 101.  
 Corey, E. L. 402.  
 Corkill, A. B. 282, 375.  
 Corner, G. W. 417.  
 Cornil, L. 61, 111.  
 Corvisart, L. 173, 232.

- Costello, A. T. 356, 385.  
 Costolow, W. E. 88, 112.  
 Couland 78, 101.  
 Coulon 160, 170.  
 Courcy, de 31, 101.  
 Courtois 81.  
 Cowell, S. I. 83, 101.  
 Cramer 101, 426.  
 Crawford, I. H. 47, 101.  
 Cretti 90.  
 Creutzfeld 343, 384.  
 Crias, O. 381.  
 Crile, G. W. 101, 359, 385.  
 Crooke, A. C. 305, 354, 357, 359, 379, 385, 386, 400, 403.  
 Crosby, E. H. 400, 403.  
 Crowe, S. I. 403.  
 Cruikshank, E. W. H. 159, 170, 188, 215, 232.  
 Csépai, K. 71, 101, 216, 232.  
 — R. 232.  
 Csillag, E. 70, 101.  
 Curling 139, 149.  
 Curschmann, Hans 17, 23, 25, 26, 27, 34, 41, 43, 48, 66, 69, 75, 76, 89, 101, 118, 119, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 145, 148, 149, 176, 177, 179, 182, 188, 195, 209, 213, 224, 225, 232, 296, 312, 346, 360, 361, 365, 368, 372, 376, 381, 383, 386, 388, 421, 422, 426, 426, 428, 429.  
 Curtuis, F. 92, 343, 384.  
 Cushing, H. 265, 266, 269, 270, 271, 276, 277, 284, 291, 298, 299, 302, 305, 307, 309, 310, 312, 334, 335, 337, 340, 342, 348, 350, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 359, 360, 362, 372, 374, 375, 376, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 388.  
 Cutler, M. 242, 258, 259.  
 Cygelstreick, I. 386.  
 Daddi 37.  
 Dailey, M. E. 153.  
 Dale, H. H. 1, 4, 275, 374.  
 Dalrymple 15, 101.  
 Damblé, K. 101.  
 Dance 173, 197, 232.  
 Dandy, W. E. 266, 374.  
 — W. R. 390, 393.  
 Danès, A. 381.  
 Daniélopulo, D. 25, 101.  
 Daniels 65, 109.  
 David, K. 37, 405, 417.  
 Davidoff 305, 307, 342, 383, 384.  
 Davies 217, 232.  
 Davis, A. C. 385.  
 Dawson, D. J. 283, 375.  
 Deery, G. 337, 383.  
 Delamare, G. 342, 383.  
 Deleonardi, St. 269, 374.  
 Delion 194, 232.  
 Demole 228, 232.  
 Denzler, E. 365, 387.  
 Deotto, R. 397, 403.  
 Depisoh, F. 38, 84, 101, 295, 376.  
 Dercum 427, 428, 429.  
 Determann 31, 188, 232.  
 Deuel, H. 286, 376.  
 Deusch, G. 31, 41, 43, 70, 101, 121, 122, 124, 126, 139, 149, 365, 387.  
 Devic 199, 232.  
 Dibold, H. 343, 383.  
 Dickson, E. W. 343, 384.  
 Dieterich, H. 194, 232.  
 Dieterle 134, 138, 139, 140, 141, 149, 154, 163, 165, 170, 179.  
 Diller, T. 190, 193, 237.  
 Dimitrova 390, 393.  
 Dingemause, E. 405, 417.  
 Dinkin, L. 400, 403.  
 Dinsmore 142, 149.  
 Dirscherl, W. 405, 406, 417.  
 Disqué 256, 259.  
 Distler 232.  
 Diviak 162, 166, 170.  
 Dixon 252, 258.  
 Dodds, E. G. 312, 313, 381.  
 Dörries 363, 386.  
 Dössecker, N. 117, 149.  
 Dohm, M. 418.  
 Doisy, E. A. 405, 406, 408, 417.  
 Dolin, A. O. 345, 383.  
 Doll 244, 259.  
 Dollinger 97.  
 Donath, I. 40, 101.  
 Doub, H. P. 421, 422.  
 Doubler, H. 109.  
 Doumer, E. 403.  
 Dourdoufi 46, 101.  
 Dourneuf, Le 344, 384.  
 Downes, H. R. 289, 290, 376.  
 Doxiades 139, 149.  
 Dragstedt, L. R. 173, 208, 225, 232.  
 Dresel, K. 35, 101, 211, 232.  
 Dreyfus, Gilbert 384, 387.  
 Dreyfuss 366, 384.  
 Drinkmann 122, 149.  
 Drouet, P. L. 313, 326, 381, 382.  
 Drucker, P. 217, 232.  
 Dubois, E. F. 33, 36, 101, 259, 368, 387.  
 — I. L. 387.  
 Dubors 366.  
 Duken 252, 259.  
 Duncan, W. S. 41, 101.  
 Duran 70, 98.  
 Durig 35.  
 Du Sharre, G. P. 274, 374.  
 Dustin, A. P. 422.  
 Duvoir, M. 366, 368, 387.  
 Dyes 393.  
 Dyke, C. G. van 382.  
 — H. B. van 285, 303, 323, 334, 376, 379.  
 Eckerl, J. L. 428, 429.  
 Edens, E. 63, 86, 101.  
 Edinger, Ludwig 220, 268, 269, 374.  
 Edmunds, W. 184, 186, 191, 232.  
 Edwards, 249, 259.  
 Effkemann 376.  
 Eggenberger, W. 63, 101, 157, 159, 164, 170, 170, 171.  
 Eggers 90, 101, 254, 259.  
 Ehrhardt, K. 269, 302, 315, 381, 421, 422.  
 Ehrmann, R. 346, 383, 400, 403.  
 Ehrström, R. 362, 386.  
 Eichbaum, F. 274, 374.  
 Eichhorst, H. 170.  
 Eiger, M. 50, 70, 101.  
 Eimer 37.  
 Einhorn, N. H. 393, 422.  
 Eiselsberg, A. v. 89, 115, 127, 129, 149, 159, 170, 185, 193, 197, 205, 225, 227, 229, 232.  
 Eisenberg, A. A. 35, 402, 403.  
 Eisenhardt 337, 340, 383.  
 Eisler, B. 23, 47, 58, 70, 102, 111, 124, 125, 138, 145, 146, 149, 152, 269, 303, 374, 379.  
 Eitel, H. 274, 303, 375, 379.  
 Elekes, N. 191, 239.  
 Elias, H. 187, 217, 232.  
 Ellsworth, H. C. 283, 375.  
 — R. 386, 403.  
 Elmer, A. We 125, 150, 232.  
 Elmquist, H. 378.  
 Elsässer 176, 188, 232.  
 Elst, van der 182, 232.  
 Emond, G. 27, 111.  
 Enderlen 91, 233.  
 Engel, G. 259, 308.  
 — K. 149, 240, 308.  
 — P. 390, 391, 393.  
 — Reimers 62, 102, 122.  
 Engeland 208.  
 Engelhorn 129, 150.  
 Engfeld 324.  
 Enriquez 77, 99.  
 Eos, B. M. 424, 426.  
 Eppinger, H. 14, 16, 25, 26, 28, 36, 38, 40, 41, 64, 65, 69, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 95, 102, 119, 120, 121, 123, 133, 146, 150, 176, 186, 224, 233.

- Erb 47, 119, 173, 180, 223, 233.  
 Ercklentz, B. 421, 422.  
 Erdélyi, J. 318, 340, 382.  
 Erdheim, J. 128, 139, 141, 150, 173, 184, 185, 188, 189, 190, 192, 193, 202, 204, 205, 233, 240, 248, 259, 263, 265, 269, 280, 281, 306, 307, 341, 342, 344, 345, 349, 350, 364, 365, 374, 375, 379, 380, 383, 385, 387.  
 Erhardt 269, 302, 315, 374, 378.  
 Escalier, M. A. 384.  
 Escherich, Th. 177, 180, 182, 188, 200, 201, 202, 221, 225, 233.  
 Esser 388.  
 Etienne, G. 42, 70, 102, 124, 138, 150, 368, 371.  
 Euler, U. S. v. 396, 403.  
 Eulenburg 47, 73, 102.  
 Evans, H. M. 271, 278, 280, 282, 300, 301, 302, 304, 354, 375, 378, 379, 385, 386.  
 Ewald, C. A. 73, 81, 119, 120, 122, 129, 134, 150, 159, 170, 185, 233.  
 Ewserowa, E. K. 425, 426, 426.  
 Faber, F. 217, 232.  
 Fahr, Th. 46, 102.  
 Falta, W. 15, 24, 25, 27, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 46, 48, 50, 51, 75, 83, 90, 95, 102, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 130, 132, 133, 139, 142, 144, 150, 156, 159, 165, 168, 170, 176, 177, 178, 179, 182, 185, 186, 188, 197, 199, 220, 233, 281, 286, 288, 297, 298, 306, 343, 346, 349, 362, 363, 368, 373, 375, 376, 378, 383, 384, 385, 386, 388, 412, 417, 418, 427, 428, 429.  
 Fano 207, 233.  
 Farberow 317, 318, 382.  
 Farner 233.  
 Fasold, H. 284, 375.  
 Faucher 44, 417.  
 Fauvet, E. 311, 381.  
 Fee 291, 377.  
 Feer, E. 177, 233.  
 Fehlow 114.  
 Fejgin, M. 386.  
 Feldmann, L. 37, 102.  
 Fellenberg, v. 52, 102, 157, 164, 170.  
 Fellows, F. M. 87, 99.  
 Fényes, J. 418.  
 Fergusson 203.  
 Ferré, L. 423, 426.  
 Field, B. 388.  
 Fielding, M. 266, 270, 374.  
 Filehne 46, 102.  
 Findlay, L. 174, 187, 203, 207, 208, 220, 221, 233, 237.  
 Fine 340, 383.  
 Fink 367, 387.  
 Finkbeiner 154, 162, 168, 170.  
 Finkelstein, H. 53, 102, 177, 201, 202, 215, 233.  
 — S. 233.  
 Fischberg 351.  
 Fischer, B. 341, 342, 379, 383.  
 — C. W. 291, 292, 377.  
 — J. F. 86, 102.  
 — L. 185, 233.  
 — A. M. 386.  
 Fitting, H. 2, 4.  
 Fitz, Reginald 38, 102.  
 Flack, M. 53, 99.  
 Fleiner, W. 186, 199, 200, 233.  
 Fleischer, B. 321, 382.  
 Fleischmann, L. 63, 102, 184, 185, 233, 280.  
 — M. F. 375.  
 — W. 391, 393.  
 Fleischner, F. 90, 102.  
 Fleisch, M. 263, 374.  
 Fletcher, R. V. 393.  
 Flora, G. de 297, 378.  
 Florentin, P. 308, 380.  
 Foà, C. 390, 391, 393.  
 Földes, E. 102.  
 Foerster, Otfried 22, 225, 233.  
 Fonio, A. 157, 171.  
 Forconi, Aldo 356, 359, 385.  
 Forest 124, 150.  
 Form 210, 211, 231.  
 Forró 332, 382.  
 Forschbach, J. 37, 102, 124, 150.  
 Fournier 119, 151.  
 Fraenkel, A. 341, 383.  
 Fraentzel 341, 383.  
 Frangenheim, P. 252, 259.  
 Frank, E. 22, 75, 174, 175, 176, 179, 183, 186, 187, 203, 209, 210, 212, 214, 218, 219, 220, 221, 233, 264, 365, 377, 387.  
 — Peter 365, 387.  
 — R. F. 302, 309, 374, 378.  
 Frankl-Hochwart, v. 173, 176, 179, 182, 183, 185, 186, 188, 195, 196, 197, 198, 199, 221, 222, 224, 233, 275, 362, 374, 386, 391, 393.  
 Fraser, F. R. 83, 102, 130, 150.  
 Freud, J. 405, 417.  
 Freudenberg, E. 174, 176, 177, 179, 180, 185, 203, 213, 214, 215, 216, 226, 227, 229, 230, 231, 231, 232, 233, 234.  
 Freudenthal, E. 346, 383.  
 Freund, E. 234, 258, 366, 387.  
 — H. A. 68, 102, 144, 176, 224, 234, 258, 366, 387.  
 — P. 150, 366, 387.  
 Frey, E. 150, 189, 234.  
 — O. 31, 102, 125, 189.  
 Freyberg, R. H. 353, 354, 360, 385.  
 Freytag 353.  
 Fried, B. 86, 87, 102.  
 — C. 102.  
 Frieder, A. 104, 298, 378.  
 Friedenthal 51, 106.  
 Friedemann 74, 102.  
 Friedgood, H. B. 267, 314, 374, 381.  
 Friedreich 79.  
 Fröhlich 80, 275, 286, 361, 362.  
 Fromherz, W. H. 289, 290, 292, 377.  
 Fromme, A. 135, 150.  
 Frommel 18, 21, 99.  
 Frouin, A. 208, 234.  
 Frowein, B. 428, 429.  
 Fründ, Hr. 13, 34, 102.  
 Fuchs, A. 196, 208, 210, 234.  
 — E. 11, 102, 177, 208, 210.  
 Fürst 366, 387.  
 Fürth, O. v. 57, 102.  
 Fuller, C. J. 258, 356, 357, 385.  
 Fullerton 20, 102.  
 Fulton, M. N. 298, 342, 378, 383.  
 Fuss 428, 429.  
 Fussgänger, K. 406, 417.  
 Fatcher, T. B. 386, 387.  
 Gaebler, J. 280, 297, 375, 378.  
 — O. 378.  
 Gagel, O. 267, 374.  
 Gagnon, J. 304, 379.  
 Gairns, S. 395, 399, 402.  
 Gallagher, T. F. 406, 417.  
 Gallais 385.  
 Gamble 216, 234.  
 Gamin 299, 378.  
 Gamper, E. 120, 147, 150, 155, 158, 159, 160, 171.  
 Gans, O. 126, 150.  
 Gansmann, F. 242, 258.  
 Gantenberg, G. 102.  
 Gärtner, W. 402, 403.  
 Garcon, R. 383.  
 Gardiner 124, 150.  
 Gargill 122.  
 Garré 96.  
 Gaukler, E. 305, 379.  
 Gaupp, R. jr. 2, 269, 277, 366, 367, 374, 375, 387.  
 Gaurini 334, 382.  
 Gauthier, G. 32, 102.



- Gayell 149.  
 Gebele 55, 102.  
 Geesink, A. 291, 377.  
 Gehrke, M. 410, 418.  
 Geling, E. M. 265, 276, 375.  
 Gelhorn 70, 102.  
 Gelligan 149.  
 Generoli 173, 204.  
 Gerhardt, C. 9, 47, 102, 199.  
 Gerini, C. 50, 102.  
 Gerschmann, R. 299, 378.  
 Gersh, J. 290, 377.  
 Gerson 76.  
 Getzowa, S. 139, 150, 160, 171.  
 Geyer, H. 53, 61, 102.  
 Giedosz, B. 303, 325, 379, 382.  
 Gierke 284.  
 Gifford, H. 14, 102.  
 Gigon, A. 150.  
 Gilbert 384.  
 Gill, B. 425, 426.  
 Gilligan 122.  
 Gilman, A. 313, 381.  
 Gilmer 89, 102.  
 Ginsburg, Th. M. 249, 259.  
 Giordano, A. S. 83, 102.  
 Girard, A. 406, 417.  
 Gissel 235.  
 Gladstone, H. B. 9, 102.  
 Glaubach, S. 289, 377, 382.  
 Gley, E. 51, 173, 204, 227, 234, 397, 403.  
 Glogener, O. 265, 274, 358, 374, 375, 385.  
 Gmelin, E. 92, 95, 102.  
 Gnak, E. 429.  
 Goana, R. J. 342, 383.  
 Godlowsky, Z. 291, 377.  
 Goebel, F. 388.  
 — W. 187, 239.  
 Görl 86.  
 Goetsch, E. 71, 102, 269, 374.  
 Goette, E. 89, 103.  
 Götzky 135, 150.  
 Gold, E. 241, 242, 248, 250, 254, 255, 258, 259, 260, 421, 422.  
 Goldberg 236.  
 Goldenberg, L. 85, 103.  
 Goldhammer 244, 259.  
 Goldmann, A. 234.  
 — C. H. 31, 112, 145, 152, 203, 204, 234.  
 Goldner, F. 103.  
 — M. 50, 70, 99, 101.  
 Goldscheider 25, 38, 52, 61, 77, 103.  
 Goldschmidt, E. 345, 383.  
 — R. 410, 411, 415, 416, 417, 418.  
 Goldzieher, M. A. 288, 298, 299, 322, 324, 376, 378, 382.  
 Gollwitzer, Kl. 35, 103, 209, 215, 217, 218, 234, 289.  
 Gollwitzer-Meyer, Kl. 35, 103, 209, 210, 215, 217, 218, 234, 289, 377.  
 Gonzalez 308, 314, 380, 381.  
 Goodman, L. 313, 381.  
 Gordon, M. B. 216, 232, 298, 299, 376, 378, 401, 403.  
 Gorlitzer, V. 85, 103.  
 Gormow 356, 386.  
 Gottlieb, K. 286, 361, 362, 363, 376, 386.  
 Gottschalk 86, 112.  
 Gowers 80, 103.  
 Graef 355, 385.  
 Gräfe, v. 11, 14, 15, 33, 103.  
 Graf 225, 234.  
 Grafe, E. 33, 34, 36, 39, 40, 71, 95, 103, 123, 128, 150, 427, 428, 429.  
 Graham, Lescher, F. 359, 385.  
 Gram, H. C. 89, 103, 427, 428, 429.  
 Gran, M. 342, 384.  
 Grant, R. L. 385.  
 — S. B. 203, 204, 234.  
 Grassheim, R. 28, 103, 107, 118, 151, 296, 377.  
 Grassi 164, 171.  
 Graupner 43, 103.  
 Graves 5, 103.  
 Grawitz, E. R. 68, 77, 103.  
 Gray, H. 402.  
 Greenwald, J. 187, 210, 213, 216, 217, 218, 234.  
 Greling, E. M. 374.  
 Gremels, H. 290, 377.  
 Greving, R. 265, 267, 268, 374.  
 Grierson, M. C. 420, 422.  
 Griliches, L. 208, 237.  
 Grodel 90.  
 Grollmann, A. 395, 396, 401, 403.  
 Gronsfeld, W. 362, 386.  
 Gross, E. G. 234, 334, 412, 413, 418.  
 — S. 129, 152, 187, 188, 198.  
 — W. 382, 412, 413, 418.  
 Grosscurth 55, 99.  
 Grosser, P. 190, 234.  
 Grossmann, F. 177, 234.  
 Grote, J. W. 375.  
 — L. R. 50, 103, 120, 150, 366, 387.  
 Gruber 312, 381.  
 Grünthal 293, 377.  
 Grütz 363, 386.  
 Gudernatsch, J. F. 70, 420, 422.  
 Gudzent, F. 90, 103.  
 Günther, F. 84, 103, 187, 234.  
 Güntz 427, 429.  
 Guhr, M. 74, 75, 103.  
 Guillain, B. 383.  
 — G. 313, 343, 381.  
 Guillaumie, M. 380.  
 Guizetti, P. 264, 265, 374.  
 Guleke, N. 193, 199, 234.  
 Gull, W. 115, 116, 120, 150.  
 Gunewardene, T. H. 425, 426.  
 Gunn, F. D. 403.  
 Guttman, E. 236.  
 — P. H. 9, 103, 214, 233, 400, 403.  
 Gutzeit, K. 26, 27, 103.  
 Gutzmann 138, 150.  
 György, P. 188, 189, 203, 207, 209, 210, 214, 215, 216, 217, 218, 226, 228, 229, 233, 234, 397, 402.  
 Gyotoku, K. 27, 103.  
 Haas, L. 382.  
 — M. 18, 34, 85, 86, 93, 95, 103, 110, 198, 234, 316, 317.  
 — W. 234, 316, 317.  
 Haberer, H. v. 56, 89, 103.  
 Habersfeld, W. 189, 190, 202, 234, 269, 374.  
 Habermann, S. 161, 171.  
 Habs 71, 103.  
 Hadden 115, 150.  
 Hadfield, G. 307, 342, 380, 384.  
 Häupl 259.  
 Hagen, S. 378.  
 Hagenbach 152.  
 Haines, S. 121, 153.  
 Hajasu 301.  
 Halban 411, 417.  
 Haldane 217, 231, 232.  
 Haldemann, K. O. 391, 393.  
 Halder, M. 80, 103.  
 Hall, Marshall 200.  
 Halliburton 116, 126, 127, 150.  
 Halpern, F. 421, 422.  
 Halsted, W. S. 259.  
 Halter 289, 290, 377.  
 Hamant, A. 10, 114.  
 Hambresin 361.  
 Hamburger, Ch. 301, 330, 378, 382.  
 Hamilton, B. E. 95, 103.  
 Hammar, I. A. 42, 103, 140, 150, 394, 403, 419, 421, 422.  
 Hammerschlag, V. 161, 171.  
 Hanau 160, 171.  
 Hanes, F. W. 379.  
 Hanhart 169, 171.  
 Hann, v. 292, 377.  
 Hansemann, von 404, 417.  
 Hansen, R. 23, 24, 103, 113.  
 Hanson, A. H. 206, 234, 393, 420, 422.  
 Hara 70.  
 Hare, Ch. C. 382.  
 — D. L. 385.  
 — W. R. 334, 357, 359, 377.

- Haring 186, 187, 233.  
 Harington, C. R. 57, 58, 76, 103, 145, 146.  
 Harms, H. 321, 382.  
 — I. 404, 417.  
 — W. 409, 417.  
 Harris, S. J. 398, 403.  
 Harrop, G. A. 20, 102, 399, 403.  
 Hart, C. 56, 103.  
 Harthey, I. N. I. 47, 101.  
 Hartleben 72, 103.  
 Hartmann, F. A. 70, 112, 395, 402, 403.  
 — W. E. 403.  
 Hartoch, W. 363, 364, 386.  
 Hartwich 190, 234.  
 Harvey 290, 376.  
 Harvier, P. 54, 103.  
 Hasenöhl 38, 101.  
 Haslhofer, L. 248, 250, 255, 259.  
 Hastings, A. B. 187, 200, 215, 217, 234.  
 Hathaway 164, 171.  
 Haudek 86, 88, 89, 103.  
 Haugardy 138, 150.  
 Hauptfeld, R. 290, 377.  
 Hayes, M. R. I. 88, 103.  
 Haymaker, W. 276, 374.  
 Haynes 304.  
 Hecht 295, 377.  
 Hechst, B. 345, 384.  
 Hecker, H. von 189, 234, 242, 243, 260.  
 Heckscher, H. 39, 99.  
 Hedrich, W. 37, 103.  
 Heibel 88.  
 Heilmeyer, L. 20, 28, 103.  
 Heimann, F. 343, 372, 384, 388.  
 Heinrich, A. 47, 111.  
 Helguera 151.  
 Helie 76, 110.  
 Heller, R. C. 382.  
 — H. 277, 308, 309, 310, 375, 380.  
 Hellner, H. 392, 393.  
 Hellström, I. 255, 256, 258, 259.  
 Hellwig, A. 31, 65, 70, 91, 103, 105.  
 Hemmes, W. 316, 382.  
 Henderson, P. S. 208, 234.  
 Henle 290.  
 Henning, H. 102, 191, 227.  
 Hennig 70.  
 Henschen 58, 90.  
 Hensel, G. C. 18, 105.  
 Herbst, K. 400, 402.  
 Hermann, K. 368, 373, 388, 421, 422.  
 — 421, 422.  
 Hermstein, G. L. 352, 385.  
 Hernando, T. 27, 104.  
 Herold, L. 283, 305, 306, 307, 325, 375, 379, 380.  
 Herring, P. T. 269, 374.  
 Herrnhaiser, G. 90, 104.  
 Hertoghe 115, 131, 150.  
 Hertzfeld, E. 362, 386.  
 Herxheimer, G. 234.  
 — H. 35, 104, 190, 209, 210, 211, 212, 234.  
 Herz, B. 29, 37, 104, 150.  
 Herzfeld 378.  
 — E. 27, 39, 40, 57, 75, 79, 104, 113, 144, 298.  
 Herzt, S. 380.  
 — W. 284, 307, 375.  
 Herzum, A. 71, 104.  
 Hess, L. 26, 41, 64, 65, 88, 102, 218, 228, 234.  
 — P. 104, 218, 228, 234.  
 Hesse 163.  
 Heubner, W. 187, 229, 234.  
 Heyderdahl, S. A. 90, 104.  
 Heymann 396.  
 Heymans, C. 403.  
 Heymer 228, 236.  
 Higgins, W. H. 132, 150.  
 Hildebrand, K. H. 375, 378, 385.  
 — O. 90, 91, 104, 284, 299, 352, 353, 354, 355, 358.  
 Hill, R. B. 35, 123, 124, 150.  
 Himmelweit, F. 101.  
 Himmich, H. E. 304, 379.  
 Hinsberg, C. 20, 104.  
 Hiroishi 184, 234.  
 Hirsch, A. 5, 58, 68, 104.  
 — M. 403.  
 — O. 104, 382, 383, 384.  
 — P. 70.  
 — R. 34, 58, 68, 186, 226, 234, 335, 337, 342.  
 — S. 234, 335, 337, 342.  
 Hirschfeld, H. 17, 100, 104, 163, 171, 348.  
 Hirsch, J. 124, 150, 193, 234.  
 Hirschloff, W. 36, 104.  
 Hirst 92, 104.  
 His, W. 79, 104.  
 Hirschmann 25, 159, 171.  
 Hoehenegg 89.  
 Hochhaus 188, 234.  
 Hoesinger 141, 148, 150.  
 Hochstetter, F. 264, 371, 374, 388.  
 Hocke 185, 235.  
 Hodes, H. L. 228, 235.  
 Höber, R. 213, 234.  
 Hoet 371, 372, 388.  
 Högler, F. 29, 90, 102, 104, 123, 150, 283, 293, 295, 298, 375, 376, 377, 378.  
 Hoeppli, R. 309, 380.  
 Höring, F. O. 352, 354, 359, 385.  
 Hösslin, R. v. 18, 104.  
 Hofbauer, I. 25, 104, 311, 381.  
 Hoff, F. 4, 225, 235, 250, 259, 268, 291, 293, 307, 356, 380, 385.  
 — H. 104, 225, 228, 250, 259, 268, 291, 293, 307, 356, 374, 377.  
 Hoffheinz 240, 259.  
 Hoffmann, A. 18, 104, 117, 183, 185, 235, 282, 283, 284, 285, 286, 288, 299, 300, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 324, 325, 326, 358.  
 — Fr. 375, 376, 378, 379, 380, 381, 383, 385.  
 — H. 150, 183, 185, 235, 282, 283, 284, 285, 286, 288, 299, 300, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 324, 325, 326, 358.  
 Hofmann, A. 354, 355, 385.  
 Hofmeister 162, 227.  
 Hofstätter, R. 304, 379, 391, 393.  
 Hohlweg, H. 278, 375.  
 — W. 406, 417, 418.  
 Holboll, S. A. 122, 150.  
 Holden, R. F. 282, 375.  
 Holfelder 86, 87, 90, 104.  
 Holl, G. 401, 403.  
 Holländer, E. 425, 426.  
 Holland, G. 343, 384.  
 Holler, G. 29, 104.  
 Holmes, H. W. 86, 88, 104, 108.  
 Holtz, F. 235.  
 — G. 91, 104, 169, 171, 228, 229, 235.  
 Holmgren, I. 8, 41, 42, 67, 104.  
 Holst, I. 43, 48, 58, 59, 65, 67, 91, 93, 104.  
 Holzknecht, G. 86, 87, 88, 104.  
 Homan 228, 235, 250, 259.  
 Hora 345, 384.  
 Horneck, K. 314, 354, 356, 381, 385, 386.  
 Horner, E. 404, 417.  
 Horrax, G. 392, 393.  
 Horsley, V. 115, 119, 150, 270, 375.  
 Hortega, P. Rio del 390, 393.  
 Hoskins, E. R. 403.  
 — R. G. 303, 379, 396, 402.  
 Hottinger, A. 362, 386.  
 Houssay, B. A. 282, 292, 297, 299, 300, 304, 306, 308, 314, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 384, 399, 403.  
 Howard, E. 395, 403.  
 Howitz 115, 150.  
 Howland, I. 187, 188, 215, 235, 238.  
 Hoxie, G. H. 62, 104.  
 Huber, H. 18, 104.  
 Huchard 32, 104.  
 Hueper, W. 216, 235, 249, 259.

- Hufschmid, W. 31, 104.  
Humphrey 343, 384.  
Hun, E. 111.  
Hunsberger, A. 250, 260.  
Hunt, Reid 75, 104.  
Hunter, D. 253, 259.  
Hunziker, H. 164, 171.  
Husler, I. 425, 426.  
Huszák, H. St. 397, 398, 402, 403.  
Hutter, K. 68, 104.  
Hymann, H. Th. 84, 105.
- Ibrahim, I. 176, 177, 235.  
Illig, W. 386.  
Imrie, C. G. 283, 376.  
Ingram, W. 291, 377.  
Inouye 17, 100, 350.  
Isaac 39, 109, 296, 377.  
Iseke 138, 149.  
Iselin 198, 235.  
Isserlin 188, 198.  
Ito, M. 301, 378.  
Iversen, T. 184, 235.  
Izawa, C. 390, 393.
- Jaboulay 96, 104.  
Jackson, A. S. 25, 64, 82, 105.  
Jacobi 193, 235.  
Jacobowitz, H. 68, 105.  
Jacobson, C. 207, 208, 232, 233, 235.  
Jadassohn 117.  
Jaensch, W. 121, 150, 157, 171.  
Jaffé, H. L. 240, 248, 249, 259, 306, 395, 403.  
— R. 379, 394, 403, 404, 417, 418.  
Jagic 83, 105.  
Jaksch, v. 177, 195, 196, 235.  
Jameson, H. 342, 383.  
Jamin, F. 334, 351, 352, 355, 360, 382, 385.  
Jankovich, L. 346, 384.  
Janney, J. H. 239.  
— N. W. 50, 52, 105, 214, 218, 239.  
Janossy 289, 377.  
Jansco 348, 384.  
Janssen, S. 58, 105, 125, 150, 290, 291, 293, 303, 325, 328, 377, 379, 382.  
Jatrou, St. 193, 235.  
Jeandelize 173, 235.  
Jedlicka 39.  
Jehle 34.  
Jeliffe 392, 393.  
Jellinek 105.  
Jendrassik, E. 11, 47, 105.  
Jenkinson, E. L. 89, 105.  
Jeppson 215, 235.  
Jörgensen 190, 235.  
Joffroy 14.
- Johannsen, W. 215, 235.  
Johnson, J. L. 250, 259.  
— W. O. 24, 105, 241, 249, 250.  
Johnstone 32, 105.  
Jolly, J. 420, 422.  
Jonas 199, 238, 284, 351, 352, 354, 355, 358.  
Jones, J. H. 199, 235.  
Jongh, C. L. 356, 385.  
Jonnescio, Th. 96, 105.  
Jores, A. I. 253, 259, 261, 265, 268, 274, 275, 296, 305, 306, 310, 325, 326, 352, 353, 355, 358, 374, 375, 377, 379, 380, 381, 382, 385, 389, 394, 404, 419, 423, 427.  
— H. 379.  
Josefson, A. 134, 150, 384, 412, 417.  
Josselin de Jong 53.  
Juba, A. 419, 422.  
Jülich 427, 429.  
Jugenburg, A. 334, 335, 342, 383, 384.  
Jung, A. 257, 259.  
— G. 402, 403.  
Jungmann, P. 296, 377.  
Junkmann, K. 379.  
— R. 278, 285, 303, 375, 376.  
— W. 376.  
Just, G. 387.  
Jourel, A. A. 381.
- Kacnelson, A. 22, 105.  
Kaess 31, 105.  
Kahler, O. 22, 105.  
Kahn, F. 176, 185, 186, 188, 197, 233.  
— K. H. 394, 403.  
Kakehli 59.  
Kalbfleisch, H. 353, 355, 385.  
Kalek 333.  
Kalk, H. 306, 312, 381, 383, 402, 403.  
Kaminski, I. 371, 388.  
Kamm, O. 275, 276, 289, 308, 375, 377, 380.  
Kampmeier 114.  
Kantorovitch, I. I. 381.  
Kapran, S. 381.  
Karey, Cl. 267, 374.  
Karlick 291, 377.  
Karmasine, I. I. 381.  
Karpus, I. P. 267, 374.  
Kashida 179, 235.  
Kassowitz 134, 137, 140, 143, 150, 177, 202, 203, 235.  
Kast, A. 17, 105.  
Katsuki, S. 343, 384.  
Katzenstein 350.  
Kaufmann, C. 408, 417.  
Keene 391, 393.  
Keeser, E. I. 23, 105.
- Kehrer, F. 176, 190, 235.  
Kemeny 71.  
Kemp, T. 280, 308, 375, 380.  
Kendall, E. C. 57, 58, 76, 105, 128, 145, 146, 397, 403.  
Kennaway 217, 232.  
Kennedy, R. L. 385.  
Kenneth 358.  
Képinov, L. 380.  
Kepler, E. I. 37, 105, 357, 359, 360, 385.  
Kerr, W. I. 18, 105.  
Kerschbaum, E. 285, 376.  
Kerti, F. 50, 99.  
Kessel, F. K. 385, 386.  
— L. 84, 105, 351, 352, 359.  
Kestner, O. 297, 298, 378, 386.  
Knieböck, R. 63, 89, 105, 244, 245, 253, 259.  
Killduffe 89, 105.  
Kimball, O. P. 62, 105, 164, 171.  
Kindermann, V. 274, 374.  
King, L. S. 266, 269, 270, 374.  
Kinnicut, F. P. 118, 190, 235.  
Kisch, F. 35, 105, 292, 297, 377.  
Kiyono, H. 305, 309, 367, 371, 379, 380, 387, 388.  
Klein, B. 149.  
— O. 292, 303, 377, 378.  
— W. 35, 105, 146.  
Kleine 325, 414, 417.  
Kleinschmidt, O. 105.  
Klewitz, F. 79, 105.  
Klien, H. 22, 105, 425, 426, 426.  
Klinger, R. 57, 144, 163, 164, 171, 210, 233, 235.  
Klinke, K. 187, 214, 230, 235.  
Klose, H. 12, 24, 25, 26, 30, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 61, 62, 66, 68, 87, 91, 92, 96, 105, 106, 193, 235, 420, 422.  
Kluger 75.  
Knipping, H. W. 33, 35, 100, 105, 297, 298, 362, 378, 386.  
Knöpfelmacher, W. 124, 143, 150.  
Kobes 83, 105.  
Koch, Fred. C. 406, 417.  
— W. F. 186, 208, 235.  
Kocher, Albert 7, 8, 18, 28, 29, 30, 31, 37, 38, 41, 44, 46, 55, 59, 62, 63, 65, 66, 68, 72, 78, 80, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 95, 96, 105, 115, 150, 163, 165, 171, 192, 193, 198, 229.  
— Th. 11, 14, 15, 18, 27, 30, 31, 37, 38, 41, 44, 48, 49, 55, 64, 80, 81, 83, 91, 92, 105, 115, 126, 128, 131,



- 132, 139, 142, 150, 157,  
159, 165, 171, 192, 193,  
198, 229, 235.  
Köben 5, 47, 105.  
Kögl, F. 2, 4.  
Koehler, A. 74, 105, 129, 134,  
150, 315.  
— G. 381.  
Köhler, R. 74, 105, 129, 134,  
150, 315.  
König, W. 35, 76, 105.  
Köppe 177, 235.  
Kohn, A. 173, 235, 265, 305,  
374, 379, 394, 403, 404,  
417, 418.  
Kohnstamm 74, 102.  
Kolesnikowa, S. 422.  
Kolisko 155, 170.  
Kolle 78.  
Kollmer, W. 394, 403.  
Kolm 374.  
Komarow 210, 235.  
Kommerell, B. 35, 58, 76, 84,  
106.  
Konjetzy, G. E. 251, 259.  
Konschegg, Th. 353, 356, 385.  
Koopmann, J. 62, 70, 106.  
Kornblum, K. 317, 318, 337,  
382.  
Kornfeld, F. 232.  
— W. 148, 150, 151, 217, 232.  
Koslowsky, S. 78, 106.  
Kost, R. 35, 104.  
Koster, S. 291, 377.  
Kottmann, K. 31, 32, 70, 106,  
122, 151, 157, 171.  
Kovács, A. 316, 317, 382.  
Kowitz, H. L. 50, 79, 92, 95,  
102, 106, 123, 144, 145,  
151.  
Kraepelin 24, 106, 119, 148,  
151, 185, 235.  
Krabbe, K. H. 389, 390, 392,  
393.  
Kramer 119, 151, 187, 188,  
214, 216, 235, 237, 238.  
Kranes, A. 307, 380.  
Kranz 156, 171.  
Kraus, E. J. 42, 160, 171, 264,  
265, 266, 286, 302, 303,  
305, 306, 309, 352, 356,  
374, 376, 378, 379, 380,  
385, 404, 405, 414, 417.  
— Fr. 9, 11, 16, 37, 48, 51,  
55, 71, 76, 106, 132, 151,  
157, 171.  
Krause, Paul 86, 87, 88, 106.  
Krauss, Erich 36, 106, 123,  
126, 151.  
— W. 13, 15, 106, 123, 126.  
Krayner 58, 113, 153.  
Krebs, H. A. 274, 375.  
Kreck 37, 106.  
Krecke 106, 229.  
Krehl 81.  
Krestin, D. 387.  
Kretzschmar 79, 99.  
Kriser 86, 88, 89, 103.  
Křižanecký, J. 422.  
Krogh, A. 380, 382.  
— M. 33, 303, 309, 325, 379,  
382.  
Krohn, H. 274, 326, 375, 381,  
382.  
Krotoski, J. 22, 106.  
Kruchen, C. 106.  
Kubic 337.  
Kubie, L. S. 383.  
Kubik, J. 15, 16, 106, 337.  
Kucik, Z. 312, 381.  
Kuckein 186.  
Kühnau, J. 61, 112, 186, 187,  
209, 210, 212, 233, 235,  
237, 397, 403.  
Küstner, H. 311, 381.  
Küttner, H. 73, 106.  
Kugelman, B. 39, 106.  
Kummer 40.  
Kunn 175, 235.  
Kunstmann 294, 377.  
Kunz 159.  
Kup, J. v. 308, 350, 389, 391,  
392, 393, 413, 417.  
Kusnoki, J. 379.  
Kusunoki, G. 304, 308, 375,  
380.  
Kussat, E. 90, 103.  
Kussmaul, A. 199, 235.  
Kutschera, A. v. 158, 163, 166,  
171, 208, 394, 403.  
Kux, E. 392, 393.  
Kwint 392, 393.  
Kylín, E. 122, 151, 266, 284,  
300, 303, 325, 327, 352,  
354, 360, 368, 369, 370,  
371, 373, 374, 376, 378,  
383, 385, 388.  
Laband, A. 421, 422.  
Labbé, H. 106, 291, 366, 377,  
384.  
— M. 31, 71, 74, 76, 84, 106,  
291, 366, 387, 402, 403.  
Lacaille 345, 384.  
Ladwig, A. 91, 106.  
Läwen, A. 180, 224.  
Lafuente, A. 403.  
Lahr, E. L. 379, 382.  
Laibe 109.  
Lambadaridès, A. 333, 383.  
Lambert, W. G. 214, 236.  
Lampé 30, 106.  
Landau, A. 386.  
— H. 91, 106, 362.  
Landois, F. 228, 235.  
Landolt, E. 420, 422.  
Landsberg, M. 106.  
Landström, John 13, 95, 106.  
Lang, F. J. 15, 35, 106, 248,  
250, 251, 255, 259.  
Lange, Hermann 35, 76, 106,  
343, 345.  
— K. 106, 343, 345.  
— W. 384.  
Langer, v. 348, 349, 384.  
Langeron, L. 313, 344, 381,  
384.  
Langhans, Th. 138, 140, 151,  
160, 162, 171.  
Langley 59.  
Langstein 138, 150.  
Lannois, P. E. 385.  
Lanz, O. 41, 77, 106, 220, 221,  
235.  
Laqueur, E. 405, 417.  
Laroche, G. 39, 71, 106.  
Larson, E. 380.  
Larsson, K. O. 215, 236, 309.  
Lascano, J. M. 314, 380, 381.  
Laszt, L. 397, 403.  
Laudon, J. F. 252, 259.  
Launois, P. E. 349, 355, 384,  
385.  
Laurence, J. Z. 387.  
— Walken 353, 354, 365, 382.  
Lauter 36.  
Lavréneco, N. 347, 384.  
Lawrence, J. H. 306, 323, 385.  
Lax, H. 75, 107.  
Lazar, E. 137, 148, 151.  
Leanes, T. 280, 375.  
Lebard 107.  
Lebert 31, 107.  
Lebon 368, 387.  
Lebsche 236.  
Lechelle, P. 387.  
Lederer, R. 177, 236.  
Ledoux 86, 107.  
Lee, M. C. 297, 304, 375,  
377, 379.  
Leeuwen, H. C. van 423, 426.  
Légillon 403.  
Legnani 304, 379.  
Legrand, R. 398, 403.  
Leicher, H. 189, 236.  
Leichtenstern 118, 151.  
Leiner, G. 285, 376.  
Leischner 72, 107.  
Leiter, St. 404, 417.  
Leloir, L. F. 282, 376.  
Lemaire, A. 107.  
Lenart, G. 59, 82, 107, 171,  
207, 230, 236, 249, 259,  
422.  
Lendvai, József 332, 352, 360,  
382, 385.  
Lenhart 59, 82, 107, 171, 207,  
230, 236, 249.  
Lenk 144, 151.  
Lennert 420.  
Lennmalin 107.  
Lenssen 274.  
Lenz 54, 139.  
Léopold 67, 151.  
Lépine 78.  
Lérische, R. 257, 259.

- Leschelle, G. 383.  
 Lescher 357, 359, 386.  
 Leschke, E. 20, 33, 107, 292, 296, 366, 377, 387.  
 Lesué 350.  
 Leulier, A. 395, 396, 403.  
 Leussen, E. W. 375.  
 Lévi 67, 131, 132, 151.  
 Levine, B. S. 69, 91, 110, 114, 274.  
 — W. T. 374.  
 Levinson 109.  
 Levis 228, 234, 265.  
 Levit, G. 309, 311, 380, 381.  
 Levy, A. 107, 118, 122, 123, 124, 126, 129, 147.  
 Lévy, L. 33, 34, 35, 36, 37, 57, 107.  
 Lewis, J. F. 399, 403.  
 — M. R. 374, 375, 384.  
 — W. 107, 265.  
 Lewit, S. G. 27, 107.  
 Ley, A. 120, 151.  
 Leyton, O. 356, 357, 386.  
 Licht 340, 383.  
 Lichtenstern, R. 408, 413, 417.  
 Lichtwitz, L. 124, 151, 283, 284, 293, 294, 295, 296, 298, 311, 322, 362, 363, 367, 376, 377, 378, 381, 382, 384, 386, 387, 394, 403, 427, 428, 429.  
 Lidsky, A. 31, 70, 106, 171.  
 Liebert 392, 393.  
 Liebeschütz, R. 298, 378.  
 Liebesny, P. 78, 79, 83, 107, 123, 144, 151, 298, 342, 362, 378, 384.  
 Liebig, F. 91, 107.  
 Liegmann 187, 210, 237.  
 Liek, E. 53, 87, 91, 107.  
 Liesegang 30, 106.  
 Lieure, C. 420, 422.  
 Likint, F. 366, 368, 387.  
 Lindeboom, G. A. 366, 387.  
 Linden, van 73, 107.  
 Ling, W. 285, 376.  
 Lipschütz, A. 404, 408, 410, 417, 418.  
 Lissner, H. 227, 236.  
 Lissner, H. 9, 107, 227, 236.  
 List, C. F. 344, 384.  
 Litten, F. 399, 403.  
 Lloyd, P. C. 307, 380.  
 Lockwood, J. E. 402.  
 Loeb, Jacques 213, 236, 303, 379.  
 Loebel, R. 76, 107.  
 Löffler, W. 186, 236.  
 Löhr, G. 303, 379.  
 Loening 428, 429.  
 Loeper, M. 31, 80, 107.  
 Löser, A. 375, 379, 382.  
 Loeser, H. 3, 4, 274, 303, 325, 382.  
 Loew 317, 382.  
 Loewe, S. 406, 417.  
 Loewenburg, H. 249, 259.  
 Löwenthal, K. 392, 393, 420, 421, 422.  
 Loewi, O. 1, 4, 107.  
 Loewy, A. 35, 81, 107.  
 Lohmann 208.  
 Lombroso 166, 171.  
 Loubeyre 387.  
 Lond, C. P. 399, 402.  
 Long, C. N. 376, 378.  
 — S. A. 271, 282, 301, 375, 378.  
 Loos 200, 236, 252, 259.  
 Looser, E. 243, 245, 246, 251, 253, 259.  
 Lorenz 193, 231.  
 Losacno 308.  
 Lotsch, F. 241, 259.  
 Louis 276.  
 Lonks, R. E. 90, 107.  
 Lubarsch, O. 246, 251, 259.  
 Lublin A. 33, 107.  
 Lucacer, M. 110, 388.  
 Lucchesi, G. 312, 381.  
 Luce, E. M. 248, 259.  
 Lucherini, T. 386.  
 Lucke, H. 282, 283, 284, 286, 343, 352, 376, 386.  
 Luckhardt, A. B. 173, 207, 220, 236.  
 Ludwig 37, 106.  
 Lueg, W. 28, 107, 118, 121, 151.  
 Lukens, F. O. 282, 376.  
 Lundberg, E. 78, 107, 119, 151.  
 Lunde 58, 59, 104.  
 Lundgren 83.  
 Lundquist 412, 417.  
 Luschka 264, 374.  
 Lust 215, 236.  
 Lustig, G. 40, 107.  
 McArthur, C. G. 403.  
 MacCallum, W. G. 173, 186, 187, 190, 191, 200, 207, 208, 210, 214, 220, 225, 236, 356, 386.  
 MacCann 256.  
 MacCarrison, R. 158, 163, 164, 171, 193, 196, 236.  
 McClendon 171.  
 McClure, C. W. 396, 403.  
 McCord, D. P. 390, 393.  
 McDonald, J. J. 403.  
 McIlwaine 129, 151.  
 McIntyre, A. R. 289, 299, 377, 378.  
 McIver, M. A. 402.  
 McKinlay, G. A. 25, 98, 107.  
 McLean 264, 321, 336, 374, 391.  
 Macchiori, G. 85, 107.  
 Mackenzie, H. 72, 107.  
 Mader 195, 236.  
 Maestrini, D. 343, 384.  
 Magenta, M. A. 283, 376.  
 Mager, A. 39, 107, 182, 236.  
 Magistris, H. 286, 376.  
 Magnus, H. 275, 334, 365, 375, 383, 387.  
 — -Levy, Ad. 33, 34, 35, 36, 37, 57, 107, 118, 122, 123, 124, 126, 129, 147, 151, 156, 169, 171, 275, 334, 365.  
 Mahoney, W. 267, 282, 291, 374, 376, 377.  
 Mainzer, F. 284, 294, 295, 332, 352, 367, 376, 377, 383, 384, 386, 387.  
 Major, R. 39, 107.  
 Mandl, A. 384.  
 — F. 240, 241, 243, 248, 250, 251, 253, 254, 255, 256, 258, 260, 342, 348.  
 Mangistry 344.  
 Mann 180, 236.  
 Mannaberg, J. 90, 107.  
 Marañon, G. 27, 61, 107, 398, 403, 424, 426.  
 Marbe, A. 25, 109.  
 Marburg, Otto 72, 107, 148, 265, 281, 352, 353, 354, 374, 375, 386, 389, 390, 391, 392, 393, 425, 426, 426.  
 Marcano, A. G. 309, 380.  
 Marchand 121, 151, 244, 260.  
 Marcuse 61, 107.  
 Marenzi, A. D. 299, 378.  
 Maresch 121, 139, 140, 141, 151, 240, 254, 260, 371, 388.  
 Marfan 281, 360, 386.  
 Margitay, E. v. 278, 280, 303, 375, 378, 384.  
 Marie, Pierre 6, 21, 25, 63, 107, 270, 341, 344, 348, 375, 384.  
 Marine, D. 59, 78, 82, 107, 112, 164, 171, 248, 260, 274, 375, 400, 403.  
 Marinesco, G. 70, 193, 236, 299, 344, 367, 384, 387.  
 Mark, R. E. 34, 108, 144.  
 Marks, H. P. 375.  
 Markovits, F. 244, 245, 259.  
 Marriot, W. Mc. K. 187, 215, 235.  
 Marshall 290, 376, 377.  
 Martin, St. J. 403.  
 Martini 188, 228, 236.  
 Martins, T. 274, 375.  
 Marx, A. V. 191, 231, 289, 290, 291, 292, 293, 296, 297, 311, 322.  
 — H. 376, 377, 381, 382.  
 Massary, de 148.  
 Masslow 175, 236.  
 Materna, A. 394, 403.

- Mathery 388.  
 Matthes, M. 36, 108.  
 Matti 42, 56, 108.  
 Matzdorff, P. 129, 151.  
 Maurer, K. 405, 417, 418.  
 Maurice 361, 386.  
 Maxwell 315.  
 Mayer, A. L. 381.  
 — O. 202, 237.  
 Mayo, Ch. 64, 86, 91, 92, 108, 402, 403.  
 Mazzini, F. 367, 368, 387.  
 Means, J. H. 72, 82, 87, 88, 95, 108, 112.  
 Medvei, S. V. 24, 106, 108, 359, 386, 395, 403, 416, 417.  
 Meesmann 235.  
 Meessen, H. 305, 379.  
 Méhes 296, 377.  
 Meige 348, 384.  
 Meinert 184, 197, 198, 236.  
 Meissner 119, 121, 151.  
 Meister, M. 421, 422.  
 Meland, O. N. 88, 112.  
 Melchior, E. 55, 91, 92, 93, 96, 108, 193, 195, 236.  
 Mellanby 83, 84, 101.  
 Melville 312.  
 — K. L. 381.  
 Mendel, F. 11, 46, 54, 79, 108, 344, 384.  
 — R. 426, 426.  
 Mendershausen 30, 108.  
 Meno, F. 301, 378.  
 Mensoh 31, 108.  
 Merck 77, 80, 144.  
 Merke, F. 59, 80, 81, 82, 83, 94, 108, 148, 151.  
 Merkelbach, O. 150.  
 Merrit 258, 260.  
 Merz, W. 371, 388.  
 Messerli, Fr. 164, 171.  
 Meulengracht, E. 30, 108.  
 Meyer, Cl. 216.  
 — E. 35, 78, 209, 213, 289, 292, 294, 295, 296, 366, 368, 377, 387.  
 — H. O. 237, 423, 426.  
 — K. 103, 209, 213, 375, 379.  
 — R. 415, 416, 417.  
 — Bisch, R. 292, 294, 295, 377.  
 — Borstel, H. 244, 245, 260.  
 Meythaler, F. 397, 403.  
 Michaelis, L. 241, 244, 248, 251, 257, 260.  
 Michaud, L. 83, 108.  
 Michon, P. 342, 384.  
 Middleton, W. S. 387.  
 Mihalik, v. 419.  
 Miklós, L. 384.  
 Mikulicz, v. 78, 95, 108, 192.  
 Miller, E. H. 395, 403.  
 — G. S. jr. 343, 384.  
 Milne, A. 375.  
 Minkowski, O. 63, 108.  
 Minnich, H. 157, 172.  
 Minor, J. 25, 108.  
 Mirsky, A. 382.  
 Misske, B. 18, 108.  
 Miura 269, 292, 374, 377.  
 Modern, F. S. 22, 108.  
 Modrakowsky 289, 290, 377.  
 Moebius, P. J. 5, 10, 11, 14, 15, 16, 24, 46, 48, 63, 64, 65, 77, 78, 80, 81, 91, 108, 196.  
 Moehlig, R. C. 120, 151, 311, 353, 354, 355, 356, 369, 379, 380, 386, 388.  
 Moeller, Friis 27, 108, 190, 236.  
 Moewes, C. 31, 108.  
 Moldawsky, J. 29, 108.  
 Molineus 353, 386.  
 Molitor, H. 289, 291, 296, 332, 377, 382.  
 Moller, E. 33, 34, 88, 108.  
 Molnar 27, 99.  
 Monsinger 268.  
 Montgomery, St. K. 428, 429.  
 Moon, R. C. 365, 387.  
 Moos, E. 74, 108.  
 Mooser, H. 356, 362, 364, 386.  
 Morachini, C. R. 342, 383.  
 Morales, J. M. L. 403.  
 Moran, C. S. 379.  
 Morawitz, P. 18, 19, 33, 34, 58, 59, 66, 67, 70, 71, 76, 83, 84, 88, 108, 193, 236, 398, 403.  
 Morel 213, 236.  
 Morpagni 5, 108, 423.  
 Morgan, A. H. 420, 422.  
 Mori, T. 62, 108.  
 Moritz 214, 236.  
 Moro, E. 360, 421, 422.  
 Mortimer 342.  
 Mosinger, M. 374.  
 Moskowicz, L. 404, 413, 414, 415, 416, 417, 418.  
 Mosler 124, 151.  
 Mosse 426.  
 Moulinier 18, 108.  
 Müller, A. 108.  
 — Friedrich v. 10, 32, 33, 36, 40, 41, 43, 46, 69, 80, 81, 85, 88, 108, 186, 199, 200, 236.  
 — Heinrich 12, 80, 108.  
 — P. 313, 314, 381.  
 Mukerji 285.  
 Munk, F. 89.  
 Murdoch 195, 236.  
 Murray, C. D. 234.  
 — G. R. 7, 11, 108, 115, 133, 151, 186, 187, 200, 215, 217, 234.  
 — H. A. jun. 215, 234.  
 Mussey, R. D. 42, 108.  
 Mussio 119, 151.  
 Nack, van de 361.  
 Nägeli, O. 29, 30, 109, 139, 151.  
 Nägelsbach 260.  
 Naestrini 313.  
 Nager 152, 159, 161, 172.  
 Nathan 185, 236.  
 Natrass 187, 208, 236.  
 Naunyn, B. 37, 109.  
 Nehring 33, 112.  
 Neisser, E. 81, 82, 83, 109.  
 Nelken 209, 210, 211, 218, 236.  
 Nemenow, M. 334, 335, 342, 383, 384.  
 Nepveux 31, 71, 106.  
 Neuburger, I. 40, 104.  
 Neumann, H. O. 72, 109, 198, 236, 399, 403, 414, 418.  
 Neurath 418.  
 Neuschloss, S. M. 31, 70, 103, 122, 151.  
 Never, H. 297, 378.  
 Newburgh, L. H. 24, 102, 122, 150, 385.  
 Nicholson, W. 400, 403.  
 Nielsen, H. 303, 325, 379, 382.  
 Nilson, H. W. 280, 375.  
 Niklós 344.  
 Nishida, S. 299, 378.  
 Nishikawa, Y. 220, 238.  
 Nissen, R. 313, 381.  
 Nitschke, A. 56, 111, 420, 422.  
 Nitzescu, I. 299, 313, 378, 381.  
 Nobel, E. 24, 102, 122, 137, 138, 144, 146, 148, 150, 151, 312, 313, 368.  
 Noble, R. L. 381.  
 Nobuo 17, 100.  
 Noether 210, 236.  
 Nonne 350, 368.  
 Nonnenbruch, W. 386.  
 Noorden, K. H. v. 26, 33, 38, 40, 73, 102, 109, 132, 151, 284, 376, 384.  
 Nordenstoft, S. 86, 89, 90, 109.  
 Norlin, G. 390, 393.  
 Nothhaas, R. 297, 378.  
 Nothmann, Martin 5, 39, 101, 108, 109, 115, 154, 173, 174, 175, 183, 186, 193, 204, 209, 210, 214, 215, 221, 231, 233, 235, 236, 237, 240, 243, 260.  
 Notthaft, v. 50, 109.  
 Novak, E. 412, 418.  
 — J. 418.  
 Nuernberg, H. 109.  
 Nyary, L. 185, 237.  
 Nyström, B. 334, 383.  
 Oberling, C. 402, 403.  
 Oberndorfer 384, 414, 418.



- Obständer, E. 363, 387.  
Ochs 384.  
Oddo 19.  
Oehme, C. 289, 290, 377.  
— M. 290, 294, 377.  
Oeri 40.  
Oesterreicher, W. 54, 301, 378.  
Oestreicher, F. 379.  
Okkels, H. 303, 325, 379, 382.  
Oliszewski, K. 312, 381.  
Oliver 375.  
Ollivier, I. 80, 107.  
Olmes, H. 72, 109.  
Olovson 37, 113.  
Oppel, W. A. 251, 260.  
Oppenheim, A. 376, 384.  
— B. S. 283, 343, 351, 386.  
Oppenheimer, H. 22, 47, 54, 69, 109, 132, 151, 194, 237.  
Orator, V. 65, 100, 109.  
Ord 115, 119, 151.  
Orias 309, 380.  
Orlandi, V. 369, 387.  
Ormond 361, 386.  
Ornstein, S. 31, 106, 148.  
Orsós, E. 404, 418.  
Orzechowski, K. 189, 234.  
Oscon, B. M. 399, 402.  
Osius, E. A. 311, 380.  
Ossokin, N. E. 53, 109.  
Ostertag 57, 105.  
Oswald, A. 18, 21, 48, 51, 54, 57, 109, 115, 151, 172.  
Ott, J. 275, 315, 375, 381.  
Ottolenghi 159, 172.  
Oumansky, V. 313, 381.  
Owen 258, 259.  
  
Paal 325, 349.  
Paas, H. R. 288, 376.  
Paassan, van 215, 237.  
Pack 289, 377.  
Pagani, P. 297, 298, 378.  
Page, J. H. 249, 428, 429.  
Paget, J. 240, 260.  
— M. 381.  
Painville, J. 343, 384.  
Paisseau, G. 313, 381.  
Palladin, A. 208, 237.  
Pallardo, L. F. 303, 344, 383.  
Palmer, L. S. 375.  
— W. B. 37, 109, 280.  
Paltauf 349.  
Palumbo, V. 335, 383.  
Pancoast 317, 318, 382.  
Papasian, R. 343, 384.  
Paracelsus 154.  
Parade, G. W. 18, 20, 84, 85, 86, 93, 95, 103, 109, 110.  
Paraschio, M. 380.  
Pardee, J. H. 356, 386.  
Parhon, C. J. 382, 384, 387.  
— C. S. 25, 109, 132, 296, 323, 344, 347, 367, 377, 382, 384.  
Parisot, J. 71, 109.  
Parkes, A. St. 379.  
— H. Cl. 303, 341, 345, 354.  
— -Weber, F. 386.  
Parry, C. H. 5, 109.  
Partsch, F. 97, 109.  
Parturier 78.  
Patalano, A. 313, 381.  
Paton, Noel 174, 203, 207, 208, 209, 218, 220, 221, 237.  
Paul, F. 244, 260.  
Paulesco 309, 380.  
Pauly 345, 383.  
Payneville 345.  
Payr, E. 93, 109, 205, 229, 237.  
Pedersen 58, 104, 324.  
Pedotti 34, 157, 172.  
Peiser, J. 71, 101, 130, 152.  
Pekelharnig 208.  
Pel 122.  
Pellegrini, G. 365, 387.  
Pellizzi 391, 393.  
Pemberton, J. 109.  
— S. 91, 93, 108, 109.  
Pencharz, R. J. 379.  
Pende, N. 37, 109, 365, 387, 400, 403.  
Pepere, A. 194, 237, 248, 260.  
Peremeschko 265, 374.  
Perémy, G. 344, 347, 384.  
Peritz, G. 223, 224, 227, 230, 237.  
Perla, D. 314, 381.  
Perutz, A. 292, 376.  
Petényi, G. 346, 384.  
Peter, K. 264, 269, 277, 298, 374.  
Peters, A. 181, 184, 237, 269, 277, 298.  
— G. 374, 375.  
— J. Th. 378, 387.  
Peterson, W. F. 70, 109, 187, 214, 237.  
Petow, H. 214, 238, 239.  
Petrén, K. 84, 109, 344, 384.  
Pettavel, Ch. A. 46, 109.  
Pettenkofer 33.  
Peucker 139, 152.  
Pezcenik, O. 267, 374.  
Pfahler, G. E. 86, 109, 334, 335, 383.  
Pfandler 360.  
Pfaundler, v. 138, 162, 172, 386.  
Pfeiffer, G. A. 374.  
— H. 87, 109, 202, 237, 274.  
Pfiffner, J. J. 397, 398, 403.  
Pflüger 324.  
Phleps, E. 181, 183, 184, 196, 222, 223, 225, 237.  
Pick, E. P. 23, 109, 124, 152, 240, 246, 377.  
— L. 237, 240, 246, 260, 289, 291.  
Pietsch, K. Z. 264, 374.  
Pighini 164, 172.  
Pilez 120, 152.  
Pinard, M. 385.  
Pincus, G. 187, 214, 237, 267, 374.  
Pincussen 324.  
Pineles, F. 237.  
— J. 115, 116, 124, 139, 141, 143, 152, 175, 184, 192, 193, 204, 227, 237.  
Pines, J. L. 265, 267, 374.  
Piorry 47, 109.  
Pirquet, C. v. 180, 237.  
Plassmann, P. 53, 112, 278, 375.  
Plate 414, 418.  
Platt, R. 81, 109.  
Plaut, A. 374.  
— R. 35, 123, 152, 265, 298, 362, 378.  
Plazotta, E. 190, 237.  
Plummer, H. 109.  
— W. 34, 35, 52, 60, 64, 82, 93, 109, 130, 146.  
Poalson 289, 290.  
Pogany, J. 71, 104.  
Polak, L. 65, 109.  
Poll, H. 403.  
— Martin 395.  
Pollak, F. 345, 384, 423, 424, 425, 426, 426.  
Pollet, L. 387.  
Pollini 190, 237.  
Pollitzer, H. 25, 39, 110.  
Pollock, E. 426.  
Pommer, G. 251, 260.  
Ponfick, E. 126, 127, 152.  
Pontik 376.  
Pool, E. H. 229, 237.  
Popa, G. 266, 269, 270, 374.  
Popoviciu, G. 228, 239.  
Popper, H. 421, 422.  
Porak 118.  
Pordes, F. 110.  
Porges, O. 35, 75, 80, 81, 86, 89, 98, 110, 203, 214, 215, 224, 226, 231, 304, 379, 399, 403.  
Porro 306, 359.  
Porrot 356.  
Portret 76, 110.  
Possek, R. 184, 237.  
Pototzky 139, 149.  
Potpetschnigg 222, 237.  
Poulsson, L. T. 377.  
Poulton 350.  
Poynton 361, 386.  
Pratt, C. 393.  
Prévost 202, 237.  
Pribram, B. O. 388.  
— R. 35, 75, 110, 370.  
Price 427, 428, 429.  
Priesel, A. 252, 260, 306, 349, 379.  
Priestley 359, 360.  
Pringle 15.

Pröschner, F. 190, 193, 237.  
 Prüfer, J. 90, 110.  
 Puech, P. 340, 361, 383, 386.  
 Pugsley, L. J. 379.  
 Pulay, E. 61, 110, 297, 298, 378.  
 Putnam, P. C. 278, 304, 341, 375.  
 — T. 384.

Quadfasel 235.

Quast, P. 390, 393.

Quercy, P. 423, 426.

Querido, A. 403.

Quervain, F. de 34, 48, 50, 62, 67, 70, 110, 125, 128, 138, 152, 154, 157, 158, 165, 172.

Quest, R. 187, 237.

Quick, A. J. 250, 260.

Quinquaud, A. 397, 403.

Raab, L. 77, 110, 269, 285, 286, 288, 289, 306, 318, 351, 352, 353, 354, 355, 358, 361, 363, 369.  
 — W. 374, 376, 377, 382, 386, 387, 388.

Rabe 377.

Rabl 289.

Radovic, A. 343, 384.

Rahm, H. 20, 32, 34, 53, 65, 68, 79, 82, 84, 89, 90, 93, 94, 109, 110.

Raida 187, 210, 237.

Randall, S. S. 57, 103.

Ranson, S. W. 377.

Rapport, M. 235.

Rasmussen, A. T. 264, 265, 357, 374, 386.

Rathéry 16, 111, 388.

Rattner 306, 323, 369.

Rauber 8, 110.

Rautmann, H. 57, 110, 348, 384.

Raven, H. M. 87, 110, 134, 152.

Ray, S. N. 398, 403.

Read, J. M. 18, 71, 82, 83, 110.

Recklinghausen, F. v. 41, 110, 240, 246, 260.

Reddy, D. V. S. 373.

Redisch, W. 83, 90, 99, 104.

Redlich, E. 237.

— F. 83, 84, 110, 177, 237.

Redonnet, Th. R. 144, 152.

Redwitz, v. 95, 103.

Rehberg 290, 309, 380.

Rehn, L. 91, 92, 110, 421, 422.

Reichardt 402.

Reiche, F. 371, 372, 373, 388.

Reichmann, V. 352, 353, 386.

Reichstein, T. 397, 401, 403.

Reimers 62, 102, 122.

Rein 290, 377.

Reiner 28.

Reinhardt, B. 47, 97, 110, 343, 384.

Reinhardt, W. 110, 343, 384.

Reiss, M. 280, 304, 305, 375, 379.

Reiter, T. 55, 114.

Remeny 110.

Rengier, A. 294, 377.

Rettanni, G. 380.

Rettig 106, 123, 126, 151.

Reuter, A. 22, 101, 110.

Reverdin 115, 152.

Revilliod, L. 41, 110.

Révol, L. 395, 396, 403.

Reye, E. 368, 369, 371, 372, 388.

— R. 414.

Reyher, P. 421, 422.

Rheindorf 190, 238.

Ricci, C. R. 345, 384.

Richard, G. 42, 70, 71, 102, 109, 124, 138, 150.

Richards, L. 289, 290, 376.

Richardson 59.

Richter, A. P. 291, 292, 296, 304, 305, 377.

— C. C. 379.

— O. 379.

— P. F. 110.

Riddle, O. 271, 280, 304, 315, 375, 379, 382, 420, 422.

Riedel 7, 88, 110.

Rieder 229, 237.

— W. 88, 110.

Riegel 199.

Rienhoff, W. F. jr. 83, 110.

Riese, W. 22, 47, 110.

Rietti, C. T. 282, 376.

Riml, O. 60, 110.

Rindt, E. 394, 403.

Rio del Hortege, P. 390, 393.

Risak 22, 23, 47.

Rivoire, R. 400, 403.

Robert 58, 105, 125, 150, 368, 371.

Roboz, P. 289, 292, 296, 377.

Roch 189.

Rodewaldt, W. 268, 374.

Röhrböck, I. 79, 110.

Roesch, I. 124, 138, 150, 167, 172.

Röser 62, 63.

Rösner 89.

Rössle, R. 55, 139, 140, 152, 348, 349, 384, 415, 418.

Rössler, R. 308, 380.

Rövekamp, T. 62, 110.

Rogers, H. 380, 384.

— L. 71, 78, 110, 307, 342.

Roggenbau 228, 235, 237.

Rogoff, I. M. 397, 403.

Rolttno 385.

Roman, W. 93, 99.

Romeis, B. 404, 409, 410, 418, 422.

Rominger, E. 213, 237.

Rona, P. 214, 238.

Roos 110.

Ropes 258.

Rose, Ed. 157, 172.

Rosen, S. H. 274, 375.

Rosenbach 21, 110, 254, 256, 260.

Rosenberg, M. 71, 110.

Rosenbloom, P. I. 236.

Rosenblüth, A. 138, 146, 151.

Rosenblum, H. 91, 110.

Rosenfeld, G. 74, 110.

Rosenhaupt 129, 152.

Roseno 245, 260.

Rosenstern 347, 384.

Roseo 70, 245.

Ross, I. M. 216, 234, 359, 385.

Rossiisky, D. M. 313, 381.

Rossmann 235.

Rotera 315.

Roth, A. 374, 375, 386.

— N. 42, 87, 110, 111, 265, 274, 358, 375.

— St. 421, 422.

Rothacker 61, 111.

Rothberger 107.

Rother, I. 86, 89, 111.

Rothera, A. C. 381.

Rothlin, E. 80, 111.

Rothschild, H. de 67, 107, 131, 132, 151.

Rotta, C. 342, 383.

Rottmann 31.

Roussy, E. 379.

— G. 61, 111, 268, 291, 305, 351, 374, 376, 379.

Rowe, L. W. 342, 375.

Rowlands, I. W. 303, 379.

Rowntree, L. G. 145, 146, 149, 366, 387, 390, 391, 393, 398, 399, 403, 420, 421, 422.

Roy 384.

Royer, M. 381.

Rubio 292, 377.

Rudder, B. de 368, 388.

Rudinger, C. 36, 75, 111, 120, 123, 150, 176, 186, 194,

199, 233, 238.

Rüder, F. B. 331, 383.

Rütz, A. 81, 111.

Ruggieri, A. 310, 380.

Ruschke, F. 377.

Russell, D. S. 305, 354, 356, 357, 371, 379, 385, 386,

387, 400, 403.

Rutishauser, E. 352, 353, 356, 378, 386.

Ruzicka, L. 405, 418.

Ryder, C. F. 332, 383.

Rylin 388.

Sänger, A. 152.

Saenger, B. 16, 37, 111, 129, 132.

Sainton, P. 16, 25, 27, 70, *111*,  
373, 388.  
Sala, P. 403.  
Salerno 81.  
Sallars, A. 385.  
Salle, V. 360, 361, 384, 386.  
Salmon, M. J. 378.  
Salomon, H. 27, 33, *109*, *111*.  
Salus, B. 288, 316.  
— F. 376, 382.  
Salveson, A. H. 173, 211, 238.  
Salzmann 90.  
Samaan, A. 290, 377.  
Sammartino, R. 306, 378, 379,  
380.  
Sameth 138, 151.  
Sampayo, A. D. 399, 403.  
Sand, K. 404, 409, 410, 418.  
Sandiford, J. 33, 35, 75, *100*,  
*111*, 123, 149.  
— K. 123, 149.  
Sandoz 226.  
Sandström 173, 238.  
Santiro, A. von 334, 383.  
Saphir, W. 390, 393.  
Sarbach 129, 152.  
Sarbo 194, 238.  
Sartorius, W. 317, 382.  
Sato, G. 271, 291, 375, 377.  
Sattler, H. 7, 9, 10, 11, 13, 14,  
15, 16, 21, 24, 25, 26, 27,  
29, 38, 54, 62, 72, *111*.  
Sauerbruch, F. 54, 96, *111*,  
193, 238, 250, 254, 260.  
Saupe, E. 421, 422.  
Saussure, Horace de 154, 172.  
Saxl, P. 80, 108.  
Schadow, H. 298, 378.  
Schafer 50, 112.  
Schäfer, E. A. 275, 290, 308,  
315, 320, 363, 365, 375,  
377, 380, 382, 387.  
Schaefer, V. 387.  
Schäffer, H. 179, 238, 382.  
Schaffer 280.  
— N. R. 375.  
Schapiro, B. 413, 418.  
Scharfetter, H. 120, 147, 148,  
150, 158, 168, 171.  
Scharrer, E. 2, 269, 270, 374,  
375.  
Scheer, W. M. van der 216,  
230, 238, 316, 382.  
Scheinfinkel 98.  
Schellong, F. 306, 310, 322,  
369, 380, 382, 388.  
Schenk, F. 305, 380.  
Schepps, M. 232.  
Scherf, D. 368, 387.  
Schermann 324.  
Schervinsky, W. 23, *111*.  
Schieferdecker 183, 238.  
Schiff, N. 115, 152, 177, 205,  
238.  
Schiffer 190, 238.  
Schilder, P. 104, 139, 152.

Schilf, E. 47, *111*.  
Schill, E. 101.  
Schilling, V. 281, 314, 315,  
352, 354, 355, 360, 361,  
375, 381, 384, 386.  
Schinz, O. 335, 340, 382, 383.  
Schipke, J. 346, 383.  
Schire, J. 297, 378.  
Schittenhelm, A. 23, 37, 47,  
53, 58, 70, 102, *111*, 124,  
125, 138, 145, 146, 149,  
152, 163, 172, 269, 303,  
374, 379.  
Schlack 360, 386.  
Schlagenhauser 162, 172, 240,  
254, 260.  
Schlecht, H. 88, 104.  
Schleicher 368, 388.  
Schlesener, H. 35, 99, 123, 149.  
Schlesinger, H. 27, 77, 79, 81,  
84, *111*, 178, 179, 182,  
189, 196, 238, 241, 242,  
260.  
Schlüter 345, 384.  
Schmidt, Adolf 27, *111*.  
— C. 351, 352, 355, 386.  
— E. O. 32, *111*.  
— H. *111*.  
— H. E. 32, 89, *111*.  
— R. 18, *111*, 296, 336, 343,  
377, 384, 398, 399, 403,  
406.  
Schmitt 383.  
Schmitz, E. 397, 403.  
Schmorl, G. 240, 260, 367.  
Schneider, E. 50, 56, 58, 60,  
*111*.  
— K. 376.  
Schneiderbauer, A. 304, 379.  
Schneyer 258, 260.  
Schöller, W. 285, 303, 376, 379,  
405, 406, 410, 418.  
Schönbauer, L. 81, *111*.  
Schönberger 122, 152.  
Schönborn 51, 189, 238.  
Schöndube, W. 312, 381.  
Schöne 18, 108.  
Schönemann, A. 158, 172.  
Schöning, A. 266, 374.  
Scholtz, H. G. 188, 213, 214,  
215, 216, 227, 238, 251,  
256, 260.  
Scholtz, H. G. 188, 213, 214,  
215, 216, 227, 238, 251,  
256, 260.  
— W. 40, 118, 152, 154, 155,  
156, 157, 158, 159, 161,  
165, 166, 168, 169, 172,  
349.  
Schröder, H. 61, 112.  
Schreingart 31, 100.  
Schüller, A. 189, 238, 340,  
383.  
Schuker, W. 396, 403.  
Schulze 342.  
Schürer, F. 82, *111*.

Schürmeyer, A. 84, *111*, 268,  
374.  
Schütz, H. 11, 46, *111*.  
Schützinger 61, *111*.  
Schulmann 25, 70, *111*.  
Schulten 227, 238.  
Schultz 137, 140, 141, 152.  
Schultze, Fr. 178, 183, 189,  
238, 382.  
— W. H. 137, 140, 141, 152,  
178, 223, 238, 382.  
Schulze, F. 379, 382.  
Schumacher 42, *111*, 421,  
422.  
Schuntermann C. F. 366, 387.  
Schur, M. 32, 70, *111*, 345,  
384.  
Schutze 317.  
Schwarz, G. 86, 88, *111*, 280.  
— H. 158, 172, 280, 387.  
— L. 375.  
Schwarzbach, S. S. 303, 379.  
Schweinitz, G. E. de 320, 321,  
382.  
Schwenkenbecher 125, 152.  
Schwerdt, F. 12, *111*.  
Scott, I. C. 381, 412, 418.  
— I. W. 232, 275, 315, 375,  
412, 418.  
Scoz, G. 314, 381.  
Scriba, K. 265, 374, 380.  
Scriven, W. 299, 343, 378,  
384.  
Secher, K. 89, *111*.  
Seekles, L. 213, 238.  
Segall, N. 112.  
Ségillon 398.  
Seilnacht, O. 299, 378.  
Seitz, L. 53, 112, 198, 238.  
Seldowitsch, I. 128, 152.  
Sellei 348, 384.  
Selye, H. 379.  
Serbin, W. B. 220, 236.  
Sereyski 365, 387.  
Sergent 129, 152.  
Serif, E. 366, 387.  
Severin 124, 150.  
Severinghaus 264, 374.  
Sexton, D. L. 413, 418.  
Sgalitzer, M. 334, 383.  
Shane, Du 274, 374.  
Shannon, W. A. 393, 422.  
Shapiro, H. A. 378.  
— S. 78, 112, 299.  
Sharpe, J. S. Gordon 25, 112,  
186, 187, 208, 209, 218,  
233, 236, 237, 238.  
Sharpey 50, 112.  
Sheehan, D. 291, 377.  
Shephardson, H. C. 227, 236.  
Sherman, I. 376.  
— M. 218, 220, 236.  
Shipley, A. M. 402, 403.  
Siebenmann, F. 138, 152, 159,  
161, 172.  
Siebert, W. 216, 239.



- Siegel 296, 377.  
 Siegerist 184, 238.  
 Siegert, F. 141, 142, 143, 146, 147, 148, 152.  
 Sielmann 86, 88, 89, 112.  
 Sievers, R. F. 289, 377.  
 Sievert, Ch. 324, 382.  
 Silberberg, M. 280, 375.  
 Silbermann, M. 293, 377.  
 Silberstein, F. 390, 393.  
 Silvens, E. 153.  
 Silvette, H. 399, 402.  
 Simmonds, M. 270, 306, 350, 356, 367, 368, 371, 375, 380, 386, 387, 388.  
 Simon, F. A. 383.  
 — W. V. 244, 260, 332.  
 Simonin 313, 381.  
 Simons, A. 423, 424, 426.  
 Simonson, E. 35, 103.  
 Simpson, C. A. 90, 112.  
 — M. E. 375, 378, 379.  
 Sinek, F. 70, 112.  
 Sinosersky 90.  
 Sjöstrand, T. 397, 403.  
 Skjollem, B. 213, 238.  
 Skoda 173, 238.  
 Skubiszewski, L. 309, 380.  
 Slauck, A. 119, 152.  
 Slosse 123, 149.  
 Smith, E. R. 381.  
 — E. V. 157, 172.  
 — G. O. 379.  
 — I. Z. 62, 104, 150, 152, 157.  
 — P. E. 274, 300, 304, 306, 308, 312, 313, 375, 378, 380, 425.  
 Snapper, I. 228, 241, 242, 248, 250, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 260.  
 Snell, A. M. 398, 399, 403.  
 Snow, I. 314, 381.  
 Söderbergh 119, 152.  
 Soffer, L. J. 403.  
 Soiland, A. 88, 112.  
 Sokolow 356, 386.  
 Soler 303, 344, 383.  
 Solotuchin, A. 394, 403.  
 Soltmann 202, 238.  
 Somogyi, I. 413, 418.  
 Soós, I. v. 263, 264, 318, 374, 382.  
 Sorsby, H. 387.  
 Soskin, S. I. 322, 382.  
 Spackmann 334, 335.  
 Spaniermann, F. 354, 386.  
 Spark, Ch. 380.  
 Spaul 303, 379.  
 Spédier 89, 99.  
 Spengler 83, 105.  
 Spicktin, W. 37, 98.  
 Spiegel, E. A. 176, 220, 221, 227, 238.  
 — L. 387.  
 Spiegler, R. 227, 238.  
 Spolverini 142, 152.  
 Springborn 86, 112.  
 Sprinzel 350.  
 Sprunt, Th. 424, 426.  
 Stadelmann 341, 383.  
 Staehelin 81, 112, 152.  
 Staemmler, M. 291, 305, 367, 377, 380, 387, 395, 403.  
 Stahnke 31, 102.  
 Starling 290, 377.  
 Starlinger, F. 71, 112.  
 Starr, P. 82, 84, 112, 304, 379.  
 Stearns, T. 214, 215, 218, 239.  
 Stefanescu 384.  
 Stefkow, W. 421, 422.  
 Stegemann 34, 86, 112.  
 Stehle, R. L. 275, 276, 289, 312, 375, 377, 381.  
 Steiert 317, 382.  
 Steinach, E. 404, 408, 409, 410, 418.  
 Steinberg, A. 393, 422.  
 Steinheim 173, 197, 238.  
 Steinitz, E. 84, 112.  
 Stellwag, v. 14, 15, 112.  
 Stending 289.  
 Stengel, E. 267, 374.  
 Stenvers, H. W. 198, 238.  
 Stepp, W. 18, 61, 112, 227, 238.  
 Steppuhn, O. 286, 376.  
 Sterlin, W. 412, 418.  
 Stern, H. 118, 152, 174, 175, 209, 212, 214, 218, 221, 227, 238.  
 — R. 9. 64, 72, 112, 152, 174, 175, 209, 212, 214, 218, 221, 227, 233, 238.  
 Sternberg 140, 152, 348, 384.  
 Stettner 135, 152.  
 Stevenson 116.  
 Stewart, G. N. 397, 403.  
 Steyrer, A. 33, 112, 123, 152.  
 Stiebe, H. 404, 418.  
 Stirbu, A. 384.  
 Stoccarda, F. 162, 172.  
 Stoerk 90.  
 Stoll, F. H. 80, 90, 112.  
 Stolz, F. 396, 403.  
 Strada, F. 189, 238.  
 Strassmann, E. 418.  
 Straub, H. 238.  
 — I. 81, 112, 216, 238.  
 Streuli, St. 70, 99.  
 Stroebe 326, 383.  
 Strümpell 196.  
 Strunz, E. 423, 425, 426, 426.  
 Stüve 33, 112.  
 Stuhl, L. 340, 373.  
 Stume, E. 263, 374.  
 Sturgis, C. C. 18, 112, 118, 152.  
 Sturm, A. 50, 58, 113, 125, 153.  
 Suan, E. 78, 101.  
 Suchinin, P. 28, 112.  
 Suderk, P. 30, 56, 64, 84, 89, 91, 95, 96, 98, 111, 112, 209, 238.  
 Süssmann 212, 238.  
 Sukles 188.  
 Sultan 254, 260.  
 Sulzberger, M. B. 332, 383.  
 Sunder, P. 53, 112, 278, 375.  
 Sundgren, N. 83, 112.  
 Susmann, William 356, 386.  
 Svirbely, I. L. 397, 402.  
 Swingle, W. W. 397, 403.  
 Sylla, A. 298, 304, 379.  
 Szel 39.  
 Szent-Györgyi 397, 402.  
 Szollem, A. 188.  
 Tachau 37, 112.  
 Takács, L. 390, 393.  
 Takahasi, Y. 124, 152, 214, 238.  
 Takamine, H. M. 396, 403.  
 Takao 336, 383.  
 Talquist 386, 387.  
 Tandler, J. 129, 152, 412, 413, 418.  
 Tannenbergh, J. 306, 394, 403.  
 Tannenberg, J. 379.  
 Tannhauser, S. J. 296, 377.  
 Targow, A. M. 278, 375.  
 Taterka, N. 31, 112, 145, 152.  
 Taussig, L. 163, 172.  
 Tedesco 40.  
 Teel, H. M. 278, 304, 375, 379, 384.  
 Temkine, M. 386.  
 Temple 361, 386.  
 Teschendorf, W. 112.  
 Tesseraux 355, 386.  
 Testa 5, 112.  
 Tezner, O. 179, 238.  
 Thaddea, S. 29, 35, 112, 283, 333, 376, 383, 395, 399, 403.  
 Thaler, H. 198, 231.  
 Thannhauser, S. J. 36, 38, 112, 296, 343, 384, 425, 429.  
 Thau, E. 84, 112.  
 Theel 278, 304.  
 Theobald, G. W. 309, 311, 380, 381.  
 Thibierge 131, 152.  
 Thiele 33, 112.  
 Thiemich 176, 179, 180, 191, 238.  
 Thoenes, E. 76, 112.  
 Thomas, E. 152, 350.  
 — H. 20, 112, 128, 141, 142, 152, 350.  
 Thompson, D. L. 379.  
 — P. K. 112, 153, 284, 285, 358, 376, 385.  
 — K. W. 386.  
 — W. O. 84, 112, 153, 284, 285, 358, 376, 385.

- Thomsen 305, 324.  
 Thomson, D. 376.  
 Thune, A. W. 37, 112.  
 Thurlow, M. 215, 239.  
 Tiemann, P. 118, 153.  
 Til 83.  
 Tileston 239.  
 Tiling, E. 61, 112.  
 Tillaux 91, 112.  
 Tillgren, J. 83, 112.  
 Tinel, J. 403.  
 Tisdall 188, 215, 216, 234, 238.  
 Toeniessen, E. 242, 243, 260.  
 Togawa, T. 217, 238.  
 Tomorug, E. 384.  
 Tompkins, H. 18, 112.  
 Tonnet, J. 31, 107.  
 Trachewsky 80.  
 Traube 79.  
 Traugott 37, 112.  
 Trautmann 248, 260.  
 Treller, R. A. 113.  
 Trendelenburg, P. v. 50, 58, 100, 113, 153, 187, 214, 238, 269, 271, 291, 311, 312, 374, 375, 377, 381, 396, 397, 402, 403.  
 Trescher, J. H. 403.  
 Triller 40.  
 Troell, A. 20, 34, 37, 52, 62, 68, 71, 93, 94, 113.  
 Troisier, J. 366, 368, 387.  
 Trouseau 5, 8, 69, 79, 81, 85, 113, 173, 174, 179, 194, 223, 239, 294, 377.  
 Tscherning, K. 408, 418.  
 Turnbull, H. W. 356, 386.  
 Turney, H. G. 356, 386.  
 Turpin-Guillaumin 231.  
 Twombly 274, 375.  
 Tyrenius 37, 113.  
 Uebelhör, R. 243, 260.  
 Uffenheimer 175, 239.  
 Uhlenhut, E. 303, 379.  
 Uthoff 286, 376.  
 Ulrich 283, 376.  
 Umansky, G. J. 347, 384.  
 Umber, F. 38, 71, 77, 113, 366, 387.  
 Underhill, F. P. 186, 187, 188, 209, 215, 218, 234, 239, 289, 377.  
 Unna, K. 377, 384.  
 — P. G. 127, 153, 289, 341.  
 Unverricht, H. 14, 25, 61, 113.  
 Upmark, E. 242, 258.  
 Urban, F. F. 310, 380.  
 Urechia, C. I. 191, 228, 239.  
 Vars, H. M. 397, 398, 403.  
 Vasilin, C. 380.  
 Vasquez, N. 312, 381.  
 Vassale 173, 204, 206, 227, 239.  
 Vastini, J. 109.  
 Veil, W. H. 40, 50, 58, 78, 113, 125, 153, 223, 239, 289, 292, 294, 296, 367, 368, 377, 387, 388.  
 Velden, van den 365, 387.  
 Ventra, C. 345, 384.  
 Verney, E. B. 290, 377.  
 Verner, P. 89, 113.  
 Verron, O. 362, 387.  
 Verzàr, F. 397, 403.  
 Viallefont 361, 386.  
 Vigouroux 28, 113.  
 Villa, L. 368, 387.  
 Vinals 391, 393.  
 Vines, H. W. C. 401, 402, 403.  
 Viole 377.  
 Virchow, R. 161, 162, 172.  
 Vitaut 427, 429.  
 Vitiligo 117.  
 Voegtlin 173, 186, 187, 225, 236.  
 Vogel, K. M. 173, 214, 236.  
 Vogl, A. 79, 107.  
 Vogt, H. 159, 172, 420, 422.  
 Volhard 402, 403.  
 Voit, F. 33, 36, 72, 100, 113.  
 Voit, K. 100.  
 Volkmann, R. von 390, 393.  
 Vollmer 209, 210, 218, 234.  
 Voronoff, S. 409, 418.  
 Voss, H. E. 406, 417.  
 — v. 194, 239.  
 — O. 22, 23, 24, 103, 113.  
 Vossius, A. 17, 113.  
 Wade 239.  
 Wächli 139, 153.  
 Wagner, A. 233, 237, 252, 260.  
 — G. A. 414, 418.  
 — Jauregg, J. v. 62, 89, 113, 119, 120, 128, 129, 130, 138, 139, 141, 148, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 172, 186, 210, 211, 214, 215.  
 Wahlberg, J. 20, 82, 84, 94, 113.  
 Walbott, G. L. 421, 422.  
 Walcott, H. P. 112.  
 Waldheim, F. 82, 111.  
 Waldorp, C. P. 40, 113.  
 Walinski, F. 39, 113.  
 Walker, C. B. 337, 383.  
 Wallach 62, 113.  
 Wallart, J. 415, 418.  
 Wallen 323.  
 Wallerstein, H. 402, 403.  
 Walter, F. K. 390, 393.  
 Walters, W. 385.  
 Walterskirchen, L. 289, 377.  
 Walton 428, 429.  
 Waly, A. 35, 112, 283, 376.  
 Wanke, R. 242, 244, 254, 260.  
 Ward, E. N. 313, 381.  
 Warner, F. J. 291, 292, 350, 377.  
 Wassilenko 244, 260.  
 Wassing, H. 354, 385.  
 Watanabe, C. K. 186, 209, 210, 218, 239.  
 Watrin, J. 308, 380.  
 Watson 130, 153, 210, 237.  
 Watts, J. W. 325, 382.  
 Weber, H. 25, 39, 113, 341, 345, 354.  
 — M. R. 113, 341, 345, 354.  
 — Parkes F. 384, 423, 424, 425, 426.  
 Wegelin, C. 42, 44, 56, 113, 127, 129, 138, 139, 140, 141, 153, 154, 155, 160, 161, 164, 165, 166, 172.  
 Weichhardt 163, 172.  
 Weidemann, A. 403.  
 Weigel 35.  
 Weigert, Carl 421, 422.  
 Weihe 135, 150.  
 Weil, A. 189, 248, 258, 260, 365, 387.  
 Weinberg, S. G. 54, 113, 290, 377.  
 — S. J. 390, 393.  
 Weinstein, A. 371, 388.  
 Weiss, N. 187, 192, 216, 232, 239, 343.  
 — R. F. 123, 153, 187, 216, 232, 343, 384.  
 — St. 232, 343.  
 Weitz, W. 119, 153.  
 Welcker, E. R. 404, 418.  
 Welin, G. 390, 393.  
 Weller, C. V. 46, 113.  
 — G. 397, 402.  
 Wells, H. G. 400, 403.  
 Weltmann 39.  
 Wendel 256, 260.  
 Wendelstadt 36, 100.  
 Wendt, H. 26, 27, 61, 85, 103, 113, 228, 239.  
 Wermer, P. 268, 291, 293, 359, 374, 377, 386.  
 Wernstedt, W. 215, 236.  
 Wertheimer, E. 145, 148.  
 Wessely 16, 113.  
 Westhues, H. 225, 239, 254, 260.  
 Westphal 224, 239.  
 Wettendorfer 239.  
 Wewe 360, 361, 386.  
 Weygandt, W. 156, 162, 172, 427.  
 White, W. E. 375.  
 Whitehead, R. W. 314, 381.  
 Wiberg 113.  
 Wichels 402, 402.  
 Wichmann, F. W. 254, 260.  
 Widai, F. 25, 113.

- Widmann, E. 58, 109, 111, 113.  
 Wieland, H. 67, 113, 131, 138, 140, 141, 143, 153.  
 Wiesel, J. 56, 84, 113, 395, 402, 403.  
 Wilbrand-Saenger 321, 340, 382, 383.  
 Wilbrandt 17.  
 Wilder, J. 424, 426.  
 — R. M. 16, 38, 113, 125, 153, 241, 242, 249, 250, 259, 260, 369, 371, 385, 388.  
 Wilhelm, G. O. 37, 102, 409, 418.  
 Will, G. 274, 276, 375.  
 Willebrand 80.  
 Willi, H. 387.  
 — Thomas 365, 387.  
 Williams 164, 171.  
 Willins, F. 18, 100, 121, 153.  
 Wilms 66.  
 Wilson, D. W. 214, 215, 218, 239.  
 Windholz, F. 82, 111, 342, 348, 384.  
 Winiwarter, H. 420, 422.  
 Winkelmann, V. W. 428, 429.  
 Winkler, W. 129, 153.  
 Winter 243, 251, 260, 342.  
 Winternitz 80.  
 Wintersteiner, O. 228, 239, 397, 403.  
 Wirth, R. 190, 229, 239.  
 Wishart 210, 218, 237.  
 Wislocki, G. B. 374, 379, 396, 403.  
 — L. 20, 55, 113, 114, 122, 153, 266, 269, 270, 304, 343, 384.  
 Wissmann, E. 84, 111.  
 Witschi, E. 274, 374.  
 Wittendorfer 184.  
 Wittneben, W. 157, 171.  
 Wölfflin, E. 14, 113.  
 Wolf, A. 71, 331, 390, 393.  
 Wolfe, J. M. 265, 374.  
 Wolff, H. G. 60, 110.  
 Wollenberg, H. W. 137, 153.  
 Wolpe, J. M. 26, 27, 114.  
 Woods 381.  
 Worms, G. 10, 114.  
 Wüllenweber, G. 22, 114.  
 Wydler, A. 154, 155, 159, 172.  
 Wyss, R. v. 162, 172.  
 Yanase 189, 190, 193, 202, 239.  
 Yourmans, J. R. 94, 114.  
 Zack, F. 343, 384.  
 Zalla, M. 423, 425, 426.  
 Zanda 207, 233.  
 Zander 114, 374.  
 Zappert, J. 191, 239.  
 Zawadowsky, B. M. 29, 114.  
 Zehner 37.  
 Zeitlin, H. 393.  
 Zeitner, J. 19, 114.  
 Zell, F. 283, 293, 375, 377.  
 Zeynek, E. 286, 356, 376, 386.  
 Ziegler, L. H. 69, 114, 424, 425, 426.  
 Zilioli, E. 312, 381.  
 Zimmer, A. 78, 114.  
 Zimmermann, H. M. 63, 84, 114, 306, 353, 354, 385.  
 — L. M. 382.  
 — O. 114, 306, 353, 354.  
 Zingerle 161, 172.  
 Zondek, B. 271, 274, 300, 301, 302, 315, 324, 326, 332, 370, 375, 378, 381, 328, 405, 418.  
 — Hermann 18, 20, 22, 29, 32, 35, 50, 54, 55, 56, 60, 66, 81, 83, 107, 114, 119, 121, 122, 124, 125, 128, 132, 138, 153, 209, 216, 239, 388.  
 — S. G. 218, 239.  
 Zuntz 35, 283, 307.  
 Zunz, E. 283, 307, 376, 380.  
 Zwarenstein, H. 297, 299, 378.  
 Zybell, F. 215, 239.



## Sachverzeichnis.

- Actinomycesgeschwulst der Schilddrüse 129.  
 „Addisonismus“ 400.  
 ADDISONsche Krankheit 398f., 400 f.  
 — Ätiologie 400 f.  
 — Asthenie, allgemeine 398 f.  
 — Atrophie, Nebenniere, primäre 400.  
 — Behandlung, Ascorbinsäure 400.  
 — — Cortin 397, 399.  
 — — Rindenhormone 398, 400.  
 — Blutdruck, niedriger 398 f.  
 — Blutzusammensetzung 399.  
 — Diagnose 399.  
 — Diphtherie 400 f.  
 — Elektrokardiogramm 399.  
 — gastro-intestinale Störungen 398.  
 — Grundumsatz 399.  
 — Herzbefunde 398 f.  
 — Hypophyse bei 305, 400.  
 — Infektionen 400.  
 — Kohlehydratstoffwechsel 399.  
 — Lebensalter 398.  
 — Lues 400.  
 — Nebennieren, Minderfunktion der 400.  
 — Pigmentationen 315, 398 f.  
 — Prognose 399.  
 — Psyche 399.  
 — Schmerzen 399.  
 — Sexualdrüsen 399.  
 — SIMMONDSsche Krankheit 300, 306, 369, 373.  
 — Status thymico-lymphaticus 400.  
 — Tuberkulose 400.  
 — Verlauf 399.  
 Adenohypophyse 263 f.  
 Adenom, basedowifiziertes (ASCHOFF) 64.  
 — der Hypophyse s. unter Hypophyse.  
 — der Schilddrüse s. unter Basedow, Schilddrüse.  
 Adipositas dolorosa 427 f.  
 — Myxödem 132, 134.  
 Adiuretin 273, 275, 289 f., 291, 293.  
 — Gewebswirkung 292.  
 Adiuretin, Tag- und Nachtwechsel 296.  
 — Wasserausscheidung 293.  
 — Wirkungsumkehr 291.  
 Adrenalin, Ausschüttung und Reiz 396 f.  
 — Belastung 322.  
 — Blutzucker 396 f.  
 — Cortinausschüttung 397.  
 — Gefäßtonus 396.  
 — Nebenniere 396.  
 — Nebennierenmark, Hyperfunktion 402.  
 — Pulsfrequenz 396.  
 Adrenalinprobe von GOETSCH 71.  
 Adrenaltropes Hormon, Nachweis 325 f.  
 Akromegalie, Adenombildung 345.  
 — Ätiologie 345.  
 — Akroparästhesien 314, 341.  
 — Alopecia areata 315.  
 — Alter des Krankheitsbeginns 341, 346.  
 — Anämie, perniziöse 313.  
 — Anatomie, pathologische 85, 345.  
 — arteriosklerotische Veränderungen 311.  
 — und Basedow 43, 300.  
 — Behaarung 315, 341.  
 — Behandlung 347.  
 — Blutbild, Störungen 343 f.  
 — Blutdruck 310.  
 — Brustwirbelsäule, Lordose 342.  
 — Diabetes 283 f.  
 — — insipidus 343, 345.  
 — Diagnose und Differentialdiagnose 346.  
 — Eiweißstoffwechsel 343.  
 — endokrine Drüsen 346 f.  
 — Entdeckung der 270.  
 — Epithelkörperchenhyperplasie 307.  
 — Erbfaktoren 341.  
 — Erythrocyten 313.  
 — experimentell erzeugte 278.  
 — Fröhakromegalie 281, 346.  
 — Galaktorrhöe 316.  
 — Gelenke 344.  
 — Genitalfunktion, Sexualfunktion 342, 344.  
 — Geschlechter, Verteilung auf 341.  
 Akromegalie, Gesichtsfeld, Störungen 344, 346.  
 — Grundumsatz 342.  
 — Harn, Prolan im 302 f.  
 — Harnsäureausscheidung 297.  
 — Haut 341.  
 — Heilungsaussichten 346.  
 — Herz, Veränderungen 311, 343.  
 — Historisches 341.  
 — Hormone s. Hormone, Hypophyse, Prolan.  
 — Hyperpituitarismus, partieller — Ursache 345.  
 — Hypophysenhormone im Harn 302, 344.  
 — Insulin, Ansprechbarkeit auf 343.  
 — Keimdrüsentätigkeit 261, 302.  
 — Knorpelwucherungsprozesse 341 f.  
 — Kohlehydratstoffwechsel, Störungen 342 f.  
 — Koma 343.  
 — Konstitution 341.  
 — Kopfschmerz 346.  
 — Kropfbildung 303.  
 — Lendenwirbelsäule, Kyphose 342.  
 — Lues 345.  
 — Milzvergrößerung 314.  
 — Mineralstoffwechsel 343.  
 — Muskulatur 344.  
 — Myxödem 119, 126.  
 — Nebennieren 342.  
 — — Mehrleistung 284.  
 — — Vergrößerung 305.  
 — Nebenschilddrüse 342.  
 — Nervensystem 344.  
 — Osteoporose 299 f, 307, 342 f.  
 — Pankreas 284, 308.  
 — Polyglobulie 313.  
 — Polyurie 261.  
 — Prognose 346.  
 — Prolan 301 f., 303.  
 — psychisches Verhalten 344.  
 — Rachendachhypophyse 345.  
 — Rippenknorpel des Erwachsenen 281.  
 — Schilddrüse, Hyperfunktion 304.  
 — Schilddrüsenstörung 342.  
 — sexuelle Störung 302.

- Akromegalie, Splanchnomegalie 343.  
 Stoffwechsel, Störungen des 346.  
 — Subacidität und Superacidität 313.  
 — subjektive Störungen 344.  
 — Supersekretion 313.  
 — Symptomatologie 341 f.  
 — Thymusdrüse 308, 342.  
 — Tuberculum sellae 319.  
 — Verlauf 345 f.  
 — Vollbasedow 303.  
 — Wachstumshormon 345.  
 — Wachstumsstörung, Rückbildungsfähigkeit der 345 f.  
 — Wasserhaushalt, Störungen 343.  
 — Zahnlücken 342.  
 — Zunge 341.  
 — Zwischenhirnzentren 345.  
 Akromegaloidismus 4, 346.  
 Akromikrie 261, 281, 347 f., 360.  
 Akroparästhesien 314, 341.  
 Alkalose und Tetanie 215 f., 217 f.  
 Alkoholismus, Schilddrüsenschädigungen bei 129.  
 Alopecia areata 315.  
 Altern, Problem des 409.  
 Altersdiabetes, Morbus Cushing 352.  
 Amaurose 168.  
 Amenorrhöe, hypophysäre, Röntgenbestrahlung 333.  
 Anämie, Hypophyse 313.  
 — perniziöse 30.  
 — — hypodysische Form 134.  
 Androsteron 405 f.  
 Anorexie 368, 370.  
 Antepan 330.  
 Antephysane 329.  
 Antex 330.  
 Antidiuresezentrum 292.  
 Antihormone 3, 274.  
 Antuitrin 329.  
 — Kreatinausscheidung 297.  
 Apnoe 175, 201 f.  
 Arachnodaktylie 281, 314, 360 f.  
 — Hypophyse 281.  
 — Linsenektopie bei 315.  
 Arbeitertetanie 175, 195 f., 197, 222.  
 Arrhenoblastome 414.  
 Arteria carotis 262.  
 Arteriosklerose, Fettstoffwechsel, Störungen 343.  
 Arteriosklerotische Prozesse, Ernährungsstörungen 336.  
 Arthritis deformans 41, 43.  
 Askorbinsäure und Nebennieren 397 f., 400.  
 Astigmatismus 315.  
 Atelektase 177.  
 Atemmuskeln, Krämpfe 175.  
 Athromatose 127.  
 Athyreose, angeborene und erworbene 139, 141.  
 — Kretinismus, endemischer 165.  
 — s. auch unter Myxödem, kindliches.  
 Atmungstetanie 203 f.  
 Atonie, Hinterlappenextrakt 312.  
 Auge, Adaptationsgeschwindigkeit 275.  
 Augenstörungen bei Hypophysenerkrankung 315.  
 Auxine 2, 275.  
 Azidose 282.  
 Basedowoid 64, 72.  
 BASEDOWSCHE Krankheit 5 f.  
 — — Abmagerung 32 f., 66.  
 — — Acetonurie 39.  
 — — ADDISONSCHE Krankheit 43.  
 — — Adenom, toxisches 64.  
 — — Adrenalinprobe (GOERTSCH) 71.  
 — — Ätiologie 52, 61 f.  
 — — akinetische Symptome 22.  
 — — Akromegalie 43, 300, 303.  
 — — Alkoholabusus, Differentialdiagnose 69.  
 — — Alter, Verlauf 67 f.  
 — — Anämie, perniziöse 30.  
 — — Anatomie, pathologische 43 f.  
 — — Angina-pectoris-ähnliche Zustände 18.  
 — — Appetit 27, 32.  
 — — Arbeitsleistung und Sauerstoff 60.  
 — — Arbeitsstoffwechsel 35.  
 — — Arrhythmien 18, 21.  
 — — arterielles Strumageräusch 9.  
 — — Arthritis deformans 41.  
 — — Asthenie, hochgradige 32.  
 — — Atemnot 8.  
 — — Atmungsorgane 25.  
 — — Auftreten, plötzliches 65.  
 — — Augenlider, Zittern der 16, 21.  
 — — Augenmuskellähmungen 16.  
 — — Augensymptome 9 f., 46.  
 — — Azidose 39.  
 — — Basedowoid 64.  
 — — Bauchspeicheldrüse 42.  
 — — Beginn, psychische Zeichen 24.  
 — — — Herzbefunde 18.  
 BASEDOWSCHE Krankheit, Begriffsbestimmung 6.  
 — — Behandlung 73 f.  
 BASEDOWSCHE Krankheit, Behandlung:  
 — Antithyreoidin 77.  
 — Arsenpräparate 79.  
 — Atropin 80.  
 — BALINTSCHE Diät 76.  
 — Beruhigungsmittel 79.  
 — Cachexia stuporosa 96.  
 — Calcium 80.  
 — Chinin 79 f.  
 — chirurgische 73, 91.  
 — — Elektrodigrammänderung nach 18.  
 — — — Erfolge 91.  
 — — günstige Fälle 65.  
 — — Indikation 98.  
 — — Lymphocytose nach 30.  
 — — Mortalität 93.  
 — — Narkose 21.  
 — — N. recurrens, Schädigungen des 95.  
 — — Operation nach DOLLINGER 96.  
 — — Pigmentierung 28.  
 — — Pulsdruck nach 20.  
 — — Stoffwechsel nach 20.  
 — der Diarrhöen 86.  
 — Digitalis 85.  
 — Dijodtyrosin 57 f., 60, 84 f.  
 — Elektrophysiotherapie 76.  
 — Ergotamin 80.  
 — Ernährung 75 f.  
 — Fluor 85.  
 — Hämokrinin 75.  
 — der Herzrhythmusstörungen 85.  
 — hydrotherapeutische Maßnahmen 77.  
 — Insulin 78.  
 — interne 74, 97.  
 — Jod 37, 59, 65, 73, 81 f.  
 — — Technik der 93 f.  
 — — Wirkung 82.  
 — Jodrefraktäre Fälle 94.  
 — Jod-Thymusbehandlung 78.  
 — — kausale 74.  
 — — klimatische 74 f.  
 — — medikamentöse 77 f., 79.  
 — — myxödematöse Erscheinungen 96.  
 — Natrium phosphoricum 80.  
 — Natriumborat 80.  
 — Nebennierenrindensubstanz 78.  
 — Nervina 79.  
 — Ovarialpräparate 78.  
 — Ovarien, Bestrahlung der 90.  
 — postoperative Reaktion 92.  
 — Psychotherapie 74.  
 — Radiumtherapie 90.  
 — Rodagen 77.

- BASEDOWSche Krankheit, Behandlung:  
 — Röntgenbestrahlung 86 f.  
 — — Erfolge 88.  
 — — hyperthyreoid Reaktionen 89.  
 — — Indikation 97.  
 — — Kehlkopfnekrosen 89.  
 — — Rezidive 88.  
 — — Technik 87.  
 — — Thymus 90.  
 — Röntgenschädigungen der Haut 88 f.  
 — Ruhigstellung 74 f.  
 — Schlafmittel 75.  
 — Serumtherapie 77 f.  
 — Sympathicusresektion 96.  
 — symptomatische 79.  
 — Tetanie parathyreoiprive 96.  
 — Thymusdrüse, partielle Resektion 91.  
 — Thymusgegend, Bestrahlung 90.  
 — Thymusmedikation 78.  
 — Tierblutinjektionen 78 f.  
 — Totalexstirpation der Schilddrüse 91.  
 — Tryptophan, Entziehung 76.  
 — Tyronormen 79.  
 — Unterdruckkammer 75.  
 — Vitamin A 61, 85.  
 BASEDOWSche Krankheit:  
 — Besserung durch Beseitigung von Infektions- und Intoxikationsquellen 73.  
 — Bleiintoxikationen 69.  
 — Blut 29 f.  
 — — Calciumspiegel 40.  
 — — Gerinnung 31.  
 — — Gesamteiweißgehalt 31.  
 — — Jodfraktionen 50, 52.  
 — — Milchsäure 60.  
 — — Sekretionsprodukte der Schilddrüse 50.  
 — — Senkungsgeschwindigkeit 31.  
 — — Viskosität 31.  
 — Blutbild, weißes 30 f.  
 — Blutdruck 20.  
 — Blutgerinnung 31.  
 — Blutjodgehalt, fraktionierte Bestimmung 70.  
 — Blutjodspiegel 40, 58 f.  
 — Blutplättchen 31.  
 — Blutuntersuchung, diagnostische 70 f.  
 — Blutzuckerkurve 37 f., 39.  
 — Bradykardie 18, 21.  
 — Bronchialasthma 25.  
 — BRYSONSches Zeichen 25.  
 — bulbäre Theorie 46.  
 — Bulbi, Luxation der 10.  
 — Calciumspiegel 40.  
 BASEDOWSche Krankheit:  
 — Calorienbedarf 33.  
 — Cerebrospinalflüssigkeit 58.  
 — Chinin, Toleranz für 70.  
 — Cholesterinwerte 39.  
 — Chorea 22, 43, 67.  
 — chronische Fälle, langsame Entwicklung 65.  
 — — — und Kropf 67.  
 — chronischer Verlauf, Mortalität 72.  
 — Coma basedowicum 22.  
 — DALRYMPLESches Zeichen 14 f.  
 — Dermographismus 20.  
 — Diabetes mellitus 38, 43.  
 — Diagnose und Differentialdiagnose 68 f.  
 — Diarrhöen 26, 32.  
 — — thyreogene 66.  
 — Dijodtyrosin 57 f., 60, 84 f.  
 — Dilatation und Hypertrophie des Herzens 19.  
 — Dissociation d'impulsion cardio-radiale 19.  
 — Durstgefühl 27.  
 — Dysthyreoidismus 50 f., 52.  
 — effondrement des jambes 23.  
 — Eiweißumsatzsteigerung 36.  
 — elektrische Erregbarkeit 23 f.  
 — Elektrokardiogramm 18.  
 — — Rechtstyp 19.  
 — durch Encephalitis 22 f.  
 — Encephalopathia thyreotoxica 22.  
 — endokrine Drüsen 44 f.  
 — — — Störung der Korrelationen 53.  
 — Epilepsie 43.  
 — Epithelkörperchen 43.  
 — Epithelkörperchenschädigung, Tetaniesymptome durch 193.  
 — Erbrechen 27, 32.  
 — Erzeugung, experimentelle 51.  
 — exophthalmie goiter 64.  
 — Exophthalmus 65.  
 — — Auftreten, zeitliches 10.  
 — — Diagnose 9.  
 — — Entstehung 11 f., 13 f.  
 — — Rückbildungsfähigkeit 10.  
 — — schwankender und Allgemeinzustand 10 f.  
 — Expansivpulsationen 9.  
 — familiäre Erkrankungen 54.  
 — Fettresorptionsstörungen 26 f.  
 — Fettstoffwechsel, intermediärer 39.  
 BASEDOWSche Krankheit:  
 — Fettstühle 27, 39.  
 — Fettsucht 32.  
 — Formen 6.  
 — Formes frustes 63.  
 — Galaktosurie, alimentäre 39.  
 — Gasstoffwechsel 33.  
 — Gefäße, periphere — geringer Tonus 19, 21.  
 — Gelenke, Beweglichkeit 41.  
 — Geräusche 9.  
 — Geschichtliches 5 f.  
 — Geschlechter 68.  
 — Geschlechtsorgane 41.  
 — Gesichtsfeldeinschränkungen 17.  
 — Gewichtsabnahme, enorme 33.  
 — GIFFORDSches Zeichen 14.  
 — Glanzauge 16.  
 — Glykosurie, alimentäre 37 f.  
 — GOETSCH-Test 71.  
 — GRAFESches Symptom 14 f.  
 — Gravidität 73.  
 — Grundumsatz 18, 71 f.  
 — — Differentialdiagnose 69.  
 — — und Haut 28.  
 — — und Jod 35.  
 — — und klinisches Bild 33 f.  
 — — Lunge, Vitalkapazität 25.  
 — — und Thyroxin 34.  
 — GUDERNATSCH, Test von 70.  
 — Haarausfall 29.  
 — Häufigkeit 68.  
 — Harn, Oberflächenspannung 28.  
 — Harnfarbstoffausscheidung 28.  
 — Harnuntersuchungen 37.  
 — Haut 28 f.  
 — Hebepulsationen 9.  
 — Heilungsaussichten 72, 75.  
 — Hepatitis 46.  
 — Herzgefäßsystem 17, 21, 65 f.  
 — Herzinsuffizienz 72.  
 — — Prognose der schweren 21.  
 — Herzmuskel, pathologische Prozesse 46.  
 — Hornhaut 16.  
 — Hyperglykämie, alimentäre 37 f.  
 — Hyperjodämie 58.  
 — Hyperthyreoidismus, dysregulatorischer 53.  
 — — nervöser 53.  
 — — bei Struma 66.  
 — Hypophyse 42.



## BASEDOWSCHE Krankheit:

- Hypophysenvorderlappen-hormon, thyreotropes 53.
- Hysterie 43.
- Ikterus 27, 72.
- infektiöse Erkrankungen, geringe Widerstandskraft gegen 72.
- Infektionskrankheiten als auslösende Faktoren 61 f.
- innersekretorische Drüsen 55.
- instabilitée thyroïdienne 67.
- interkurrente Erkrankungen 72 f.
- intraokularer Druck 11.
- Jahreszeit, Einfluß 68.
- JELLINEKSCHE Symptom 28.
- Jodbasedow 62 f., 66.
- Jodbehandlung s. unter Behandlung.
- Jodothyryn 57.
- Jodspiegel 40.
- JOFFROY, Zeichen von 14.
- kardiovaskuläre Erscheinungen, Rückbildung 20.
- Kataraktbildung 17.
- Keimdrüsenfunktion, Störungen 41.
- Kindesalter, Verlauf im 67.
- Klimakterium 68.
- Knochenveränderungen 41.
- Körpertemperatur 40 f.
- Kohlehydratstoffwechsel, Störungen 37 f., 39, 42.
- Kolloidanschoppung 57, 59.
- Kompensationserscheinungen 18, 21.
- Komplementbindungsreaktionen 70.
- Komplikationen 43.
- Kompressionswirkungen 8.
- Konstitution, abnorme 61.
- — und Verlaufsform 66.
- konstitutionelle Disposition 54.
- — Theorie 47 f.
- Kopfhaare 29.
- Kopfschmerzen 24.
- Kreatin-Kreatininstoffwechsel 37.
- Kreislaufapparat und Übererregbarkeit 21.
- Kreislaufstörungen, schwere 21.
- Kriegserfahrungen 61, 63.
- Kropf und Struma 7.
- Kropfbehandlung als auslösender Faktor 63.

## BASEDOWSCHE Krankheit:

- Kropfgegenden 67.
- Kropfherz und familiäre Herzstörungen 66.
- — thyreotoxisches 65 f.
- Landschaft und Vorkommen 68.
- LANDSTRÖMSCHER Muskel 13.
- Leber, Glykogenspeicherung 60.
- Leberfunktion, Störungen 39.
- Leberzellen 46.
- Leukonychie 29.
- Lidspalten, Erweiterung 9, 14.
- Lidsymptome, Häufigkeit 14.
- — Ursache 15.
- Löwisches Zeichen 17.
- luische Infektion 62.
- Lungentuberkulose als ätiologischer Faktor 61.
- — Frühformen 69.
- — gleichzeitiges Vorkommen 25.
- Lymphocytose 30 f.
- Magen-Darmkanal 66.
- Magensaftsekretion 27.
- Menstruation 42, 73.
- Merseburger Trias 6, 9.
- Methode von PARISOT und RICHARD 71.
- Milchsäure 35.
- Milz, vergrößerte 45.
- Mineralstoffwechsel 39 f.
- Minutenvolumen 66, 69.
- MÖBIUSSCHES Zeichen 15 f.
- monosymptomatische Formen 65 f.
- Mortalität 72.
- motorische Störungen 22.
- MÜLLERSCHER Muskel 12 f., 15.
- Muskelveränderungen 46.
- muskuläre Arbeitsleistung, Grundumsatz bei 35.
- Muskulatur, Schwäche 23.
- MUSSETSCHE Zeichen 19.
- Myasthenia gravis 22, 42.
- Myxödem, Gegensätzlichkeit 48 f., 50.
- — gleichzeitiges 51.
- — nach 129.
- — Übergang des Hyperthyreoidismus in 89.
- Nahrungswirkung, spezifisch-dynamische 35 f.
- Nebennieren 28, 42 f.
- Nervensystem, vegetatives 21 f.
- Neurosen, vasomotorische, Abgrenzung 69 f., 71.
- Niere 27 f.

## BASEDOWSCHE Krankheit:

- Nierenepithelien 46.
- Operation als auslösender Faktor 63.
- — s. unter Behandlung.
- Osteomalacie 43.
- Oxydationsprozesse 33 f.
- Paradentose 29.
- Paraplegie 32.
- Pathogenese 46 f.
- — Zusammenfassung 56.
- PENDESCHES Zeichen 20.
- periphere Theorie 55.
- pharmakologische Tests 71.
- Phlorizinreaktion 71.
- Phosphorausscheidung 40.
- Photoreaktion von KORTMANN 32.
- Pigmentanomalien 28, 42.
- Polarisationskapazität 28.
- Präbasedow 66.
- primärer Basedow 64.
- Prognose 72 f.
- — und Lymphocytose 30.
- — plötzlich einsetzender Psychosen 24.
- — schwerer Insuffizienzerscheinungen 21.
- Protrusio bulbi 9 f.
- Pseudobasedow 66.
- psychische Störungen 24 f.
- psychisch-nervöse Einflüsse 53, 61.
- Psychose 24, 72, 72.
- Pubertätsalter 68.
- Pulsationen, Fortpflanzung der starken 19.
- Pulskurve und Grundumsatz 34.
- Pupillen, Dilatation 16 f.
- READSCHE Formel 71.
- regionale Verschiedenheiten 67 f.
- REID-HUNTSCHE Reaktion 70.
- respiratorische Krisen 25.
- Rezidive 72 f., 88, 91.
- Röntgenbild, Herz im 19.
- saccadiertes Atmen 25.
- SAENGEERSCHES Zeichen 16.
- SANDERSONSCHE Polster 44.
- Sauerstoffverbrauch 35.
- Schilddrüse 6.
- — vor Beginn der 67.
- — Blutfülle, wechselnde 8.
- — Jodgehalt der 59.
- — Kapselverwachsungen 89.
- — Konsistenz 8.
- — Lappen, rechter — stärkere Beteiligung 7 f.
- — Lokalisation der Anschwellung 8.
- — Nervensystem, vegetatives 53.

## BASEDOWSche Krankheit:

- Schilddrüse, Neubildungen 62.
- — Pulsationen 9.
- — Veränderungen 43 f.
- Schilddrüsenanschwellung, fehlende 7.
- Schilddrüsensekretion und vegetatives Nervensystem 57.
- Schilddrüsentheorie 48 f., 52 f.
- ohne Schilddrüsenveränderung 48.
- Schilddrüsenverfütterung, Überempfindlichkeit gegen 70.
- Schlaf und Herzfrequenz 18.
- Schlaflosigkeit 24.
- Schlagvolumen 20.
- Schmerzen, ziehende 24.
- Schreckbasedow 53 f.
- Schwangerschaft 41 f., 73.
- Schweißsekretion 28.
- Schwellungen der Haut 29.
- Sehnenreflexe 23.
- Sehnervenatrophie 17.
- Sekretionsstörungen 27.
- — des Auges 16.
- sekundärer Basedow 64.
- Serumeiweißkörper, kolloidchemische Veränderung 31 f.
- soziale Lage 73.
- STELLWAGSches Symptom 14 f.
- Stickstoffwechsel 36.
- Stoffwechsel, Steigerung 20, 34.
- Stoffwechselstörungen 32 f.
- Struma 6 f.
- — basedowiana 44, 64.
- — basedowifizierte 44, 67, 64.
- — diffusa parenchymatosa vasculosa 64.
- — Druckschmerz 8.
- — Entwicklungszeit 7.
- — Expansivpulsationen 9.
- — Geräusch, arterielles 9.
- — Häufigkeit 7.
- — Hebepulsationen 9.
- — klinischer Nachweis 7.
- — Kompressionswirkungen 8.
- — Lage 7.
- — nodosa 64.
- — toxische 59.
- — vasculäre Symptome 8 f.
- — vasculosa 8.
- — s. auch Schilddrüse.
- sympathicotone 64.
- Sympathicus 21.
- Sympathicustheorie 47.

## BASEDOWSche Krankheit:

- Symptome 6, 49 f.
- symptomenermer Verlauf 69.
- Tachykardie 17 f., 21, 65, 67, 69.
- Tetanie 43, 188, 193.
- Thymol 63.
- Thymus, Beziehungen zur 42 f., 55 f.
- — Hyperplasie 31, 44, 421.
- Thymusgenese der 56.
- Thyreogene Theorie 49.
- Thyreoidismus 64.
- — climacterius 55.
- Thyreoiditis 62.
- Thyreotoxikose, primäre und sekundäre 65.
- thyrotoxic crisis 22.
- Thyroxin 57.
- — Affinität zu Hirnzentren 23.
- — und Vitamin 61.
- — Wirkungsmechanismus 59 f.
- Tod 46, 65, 72.
- — durch Durchfall 26.
- — bei paroxysmalen Tachykardien 17.
- Todesfälle, plötzliche 21.
- — Thymusvergrößerung 42.
- toxic adenoma 64.
- — goiter 64.
- toxische Einflüsse, ätiologische 61.
- Trachealstenose 66.
- Tränensekretion 16.
- Tremor 21 f.
- Tuberkulose 25, 61, 69.
- Überempfindlichkeit 71.
- Übererregbarkeit, nervöse 21.
- vagotonischer 64.
- Vagus 21.
- VALSALVAScher Versuch 9.
- vasculäre Symptome der Basedowstruma 8.
- — vasomotorische Erscheinungen 20.
- — Neurosen, Differentialdiagnose 69.
- Verdauungsorgane 26 f.
- Vererbung 54.
- Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten 34.
- Vergiftung mit Kampfgas als auslösender Faktor 63.
- Verlaufsformen 26, 63 f.
- VIGOUROUX, Zeichen von 28.
- Vollbasedow 6, 24, 63, 65, 68.
- — akuter — Mortalität 72.
- Vorkommen 68.

## BASEDOWSche Krankheit:

- Wärmeregulation 40 f.
  - Wasserhaushalt 40.
  - ZANDERSche Zahl 20.
  - zentrogene Formen 22.
  - Zirkulationsapparat 17 f.
  - Zittern, choreatisches 22.
  - s. auch unter Schilddrüse.
- bec acromégalique 338, 340.
- Behaarung, Störungen der 315.
- Bleiintoxikationen, Basedow, Differentialdiagnose 69.
- Blut, Ca-, P- und Mg-Gehalt 299.
- Hormon, gonadotropes im 302.
- und Thyroxin 58.
- Blutbildendes System, Störungen 313 f.
- Blutchlorgehalt, Hypophysenhinterlappenextrakt 289.
- Blutcholesteringehalt, Erhöhung 288.
- Blutdruck, Hypophyse und Regulation des 308 f., 310.
- Blutdrüsenformel 4.
- Blutfettspiegel 285, 288.
- Blutjodspiegel 58 f.
- Blutzucker, Hypophyse 282 f.
- Blutzusammensetzung Adiuretin 289, 292.
- Bronchialasthma, Basedow 25.
- Bronchospasmus, tetanischer 177.
- Brustdrüse 315 f.
- Bulbi, Luxation der 10.
- 
- Cachexia strumipriva 96, 115.
- thyreopriva 49f.
- Cachexie pachydermique 115, 117.
- postopératoire 115.
- Calcium, Guanidintoxikose 210.
- Calciumstoffwechsel, Epithelkörperchen 212.
- Callusbildung, verzögerte 251.
- Capillarmikroskopie 121, 139.
- Carcinom, Hypophysen-Vorderlappen 335.
- Osteoporose 359.
- Carotis interna 262, 266.
- Carpopedalspasmen 175, 177, 200 f., 225.
- Cataracta perinuclearis 184.
- Cervicaldrüsen, Basedow 46.
- CHAGASSche Krankheit 129.
- Chiasma opticum 262.
- — Gliome des 337.
- — Tumoren, hypophysäre 320.
- „Chiasma Syndrom“ 337, 340.
- Cholelithiasis, tetanische Symptome bei 199.

- Cholesterinämie 286.  
 Chondrodystrophie, KAUF-  
 MANNSche 162.  
 Chorea minor 22, 43, 67.  
 Chorionepitheliome 414.  
 CHVOSTEKsches Zeichen 181f.,  
 195.  
 — — und Facialisphänomen  
 182.  
 Colitis membranacea, tetani-  
 sche Symptome bei 199.  
 COLLIP-Hormon 206f., 227,  
 240.  
 Coma hypoglykämicum 399.  
 Commotio cerebri 336.  
 Corpora lutea, Bildung 300f.  
 Corpus luteum-Hormon 405.  
 Corticalstar 184.  
 Corticotropes Hormon, Nach-  
 weis 325.  
 Cortilactin 397.  
 Cortin und Nebenniere 397,  
 399.  
 Craniopharyngiome s. unter  
 Tumor, ERDHEIMScher.  
 CUSHINGSche Krankheit 351f.  
 CUSHINGSche Krankheit:  
 — Achylie 313.  
 — Ätiologie 355.  
 — Alter 351.  
 — Anatomie, pathologische  
 355f.  
 — arteriosklerotische Ver-  
 änderungen 311.  
 — Behaarung 315, 354.  
 — Behandlung 360.  
 — Blut 310.  
 — Blutbild 354f.  
 — Blutholesteringehalt 288.  
 — Blutdruck 322.  
 — Blutdruckerhöhung 310.  
 — Blutungen 354.  
 — Blutzuckeranstieg 352.  
 — Dauer der Krankheit 358f.  
 — Diagnose und Differential-  
 diagnose 354, 359.  
 — Eiweißstoffwechsel 298.  
 — Empfindungen subjektive  
 355.  
 — endokrine Drüsen 358.  
 — Epithelkörperchen 353f.  
 — Erbfaktoren 351.  
 — Fettansammlung 286.  
 — Fettstoffwechselhormone  
 358.  
 — Fettsucht — basophile  
 Zellen 356.  
 — Fettverteilung, charakteri-  
 stische 351f.  
 — Frauen, Häufigkeit bei  
 351, 353f., 359.  
 — Genitalfunktion 353.  
 — Genitalien — Diagnose  
 359.  
 — Gesichtsverunstaltung 352,  
 354f.  
 CUSHINGSche Krankheit:  
 — Grundumsatz 353.  
 — Harn 355.  
 — Haut 314f., 354.  
 — Herz 354f.  
 — Hirsutismus — Differen-  
 tialdiagnose 351, 359.  
 — Hochdruck 353f.  
 — „Hormongruppe, baso-  
 phile“ 358.  
 — Hormonproduktion 355,  
 357f.  
 — hyaline Veränderungen  
 357.  
 — Hypercholesterinämie 353.  
 — Hyperparathyreoidismus  
 353.  
 — Hypertrichose 353, 359.  
 — Hypogenitalismus 353.  
 — Hypophyse 356.  
 — Hypophysenadenom, baso-  
 philes 356.  
 — Hypopituitarismus, baso-  
 philer 360.  
 — Interrenalismus 353f., 356,  
 359, 401.  
 — Kalkstoffwechsel, Stö-  
 rungen 352f., 354.  
 — Kardinalsymptome 351,  
 359.  
 — Keimdrüsen, Hypofunk-  
 tion 302.  
 — klinische Befunde 284.  
 — Kohlehydratstoffwechsel,  
 Störungen 352.  
 — Kreislauf, Störungen 354.  
 — Lipoitrin 358.  
 — Liquor 355.  
 — Nebennieren 322.  
 — — Mehrleistung 284.  
 — — Vergrößerung 305f.  
 — Nebennierenadenom 323.  
 — Nebennierengegend, Rönt-  
 genaufnahme 359.  
 — Nebennierenrinde 355.  
 — — Hyperfunktion 353,  
 356.  
 — Nephrosklerose 311.  
 — Osteoporose 299f., 307,  
 352f., 358f.  
 — — Diagnose 359.  
 — Ovarialtumor 359.  
 — Pankreas 354.  
 — Polyglobulie 313.  
 — Prognose 358f.  
 — Prolanausscheidung 303.  
 — psychische Störungen 355.  
 — Röntgenbestrahlung 359.  
 — Schmerzen 355.  
 — Sehvermögen 355, 359.  
 — Sella, Röntgenunter-  
 suchung 355, 359.  
 — Sexualfunktion 353.  
 — Stickstoffbilanz 352.  
 — Striae distensae (purplish)  
 351, 353f., 359.  
 CUSHINGSche Krankheit:  
 — Symptomatologie 351f.  
 — Thymuscarcinom 356f.,  
 359.  
 — Thymushyperplasie 354.  
 — Thymustumor — Röntgen-  
 untersuchung 360.  
 — Todesursachen 359.  
 — Verlauf 358f.  
 — Vorkommen 351.  
 — Wasserhaushalt, Störun-  
 gen 352.  
 Cutis verticis gyrata 341.  
 DALRYMPLESches Zeichen 14 f.  
 Darmkrankheiten, Tetanie bei  
 199 f.  
 Darmtrakt, motorische Tätig-  
 keit 311 f.  
 Dehydroandrosteron 405.  
 DERCUMSche Krankheit 427 f.  
 Diabète des femmes à barbe  
 352.  
 Diabetes und Akromegalie  
 283 f.  
 — Basedow 38 f.  
 — CHVOSTEKsches Zeichen  
 182.  
 — Diagnose 322.  
 — insipidus 365 f.  
 Diabetes insipidus:  
 — Akromegalie 343, 345.  
 — Anatomie, pathologische  
 367.  
 — Auslösungsursachen 367.  
 — Behandlung 367 f.  
 — — Hinterlappenextrakte  
 331 f.  
 — — Implantation von  
 Hypophysen 331.  
 — — Überdosierungsfolgen  
 333.  
 — Blut 294.  
 — Blutbild 313.  
 — Coma diabeticum 366.  
 — Commotio cerebri 336.  
 — Diagnose und Differential-  
 diagnose 367.  
 — Durst 366 f.  
 — Durstversuch 294, 367.  
 — Dystrophia adiposo-genita-  
 lis 362, 364, 366.  
 — Encephalitis epidemica  
 336.  
 — Entstehungsursache 295.  
 — Erbliche Regulations-  
 störung 365.  
 — fieberhafte Erkrankungen  
 366.  
 — genuine Formen 365 f.,  
 367.  
 — Gravidität 366.  
 — Historisches 365.  
 — Hypophysenhinterlappen-  
 extrakt 291 f., 293 f.



- Diabetes insipidus:  
 — Hypophysenhinterlappenzerstörung 367.  
 — Hypotonie 310.  
 — idiopathische Formen 295, 365 f.  
 — Kardinalstörungen 295.  
 — Keimdrüsen 261, 366.  
 — Kohlehydratstoffwechsel 366.  
 — luische Prozesse 336.  
 — Nieren, Konzentrationschwäche 366.  
 — Nykturie 366 f.  
 — Polydipsie 366.  
 — Polyurie 366 f.  
 — Prognose 367.  
 — psychisches Bild 367.  
 — sexuelle Störung 302.  
 — Stoffwechsel, Störungen 366.  
 — subjektive Beschwerden 367.  
 — Superacidität 313.  
 — symptomatische Formen 295, 365 f.  
 — Symptomatologie 366 f.  
 — Temperaturen, labile 366.  
 — Tetanie, schwere 199.  
 — Trauma 336.  
 — Tumormetastasen 336.  
 — Vorkommen 365 f.  
 — Wasserhaushalt, Störungen 296, 366.  
 — — — latente 296.  
 — Zwergwuchs 350.  
 Diabetes mellitus 72, 366.  
 — — Basedow 38, 43.  
 — — Myxödem 125.  
 — — REID HUNTSCHE Reaktion 70.  
 — — SIMMONDSCHE Krankheit 369.  
 — Morbus Cushing 352.  
 Diabetogene Substanz 282.  
 Diabetogenes Prinzip 272.  
 Diarrhöen, thyreogene 66.  
 Diathese, spasmophile 201.  
 Dijodtyrosin 52, 57 f., 60, 84.  
 Dimethylguanidin 175, 183, 209, 212.  
 Diphtherie, Nebennieren 400f.  
 Diplegie, cerebrale, endemischer Kretinismus 158 f.  
 Disgerminome 414, 416.  
 Diurese, Hormonproduktion 293.  
 — Hypophysenhinterlappenextrakt 289 f.  
 — Mehrphasigkeit des 296 f.  
 Diuresehemmung 290.  
 Diuresezentrum 292.  
 Doppelbelastung, STAUB-TRAUGOTTSCH 322.  
 Dorsum sellae und Tumor 318.
- Ductus hypophyseus-cerebralis 266.  
 Dyspnoe 177.  
 Dysproteinismus 298.  
 Dysthymismus 56.  
 Dysthyreoidismus 51 f., 64.  
 Dystrophia adiposo-genitalis:  
 — Achylie 313.  
 — Ätiologie 363.  
 — Akromegalie 343.  
 — Akromikrie 363.  
 — Alter 362.  
 — Anatomie, pathologische 363 f.  
 — Atrophie, genitale 362.  
 — Behandlung 328, 364.  
 — Blutbild 313, 362.  
 — Craniopharyngiome 337.  
 — Diabetes insipidus 362, 364, 366.  
 — Diagnose 364.  
 — Dorsum sellae 318.  
 — Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 298.  
 — Encephalitis epidemica 336.  
 — endokrines System 300, 362, 364.  
 — Eunuchoidismus 261, 302, 362, 364, 413.  
 — Fettsucht 361.  
 — Grundumsatz 362.  
 — Haut 314, 363.  
 — Historisches 361.  
 — Hypophyse, verminderte Funktion 303.  
 — Hypotonie 310.  
 — Keimdrüsenstörungen 261, 302.  
 — Knochenkerne, Differentialdiagnose 362, 364.  
 — Knochenwachstum 299.  
 — Körpertemperatur 362.  
 — Kohlehydratstoffwechsel 362.  
 — Kombinationen mit Nervenkrankheiten 363.  
 — luische Prozesse 336.  
 — Polyurie 362, 364.  
 — Prognose 364.  
 — psychisches Bild 363.  
 — Rindenzone, Atrophie 306.  
 — Röntgenbehandlung 334.  
 — Sekundärbehaarung 362 f.  
 — SIMMONDSCHE Krankheit 361.  
 — Verlauf 364.  
 — Vorkommen 361.  
 — Wasserhaushalt, Störungen 362.  
 — Zwergwuchs 350.  
 Dystrophia mesodermalis congenita 360.  
 — osteo-genitalis 347.  
 Dystrophie, endemische 158.
- Effondrement des jambes 23.  
 Eierstock, Schilddrüse 129.  
 Eiweißumsatz, endogener 297.  
 Eiweißstoffwechsel, Störungen 297 f.  
 Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 297 f., 299.  
 Ekchymosen 314.  
 Eklampsie 175 f., 200 f., 225.  
 — basophile Zellen 309.  
 — Hinterlappenhormone 311.  
 — kindliche 175 f.  
 — Narkose 311.  
 Encephalitiden, hypophysäre Erkrankung 336.  
 Encephalitis, Guanidin 210.  
 — Hyperventilationstetanie 203.  
 — tuberkulöse, pupertas praecox 392.  
 Endemischer Kretinismus s. unter Kretinismus.  
 Endokrine Drüsen, Basedow 53.  
 — — — Dysfunktion 1 f.  
 — — — pluriglanduläre und Stoffwechselstörungen 321.  
 — — — und Röntgenbehandlung 334.  
 Endokrines System, hypophysäre Erkrankungen 300 f.  
 Endotheliome, Röntgenbestrahlung 334.  
 Epilepsie 175 f., 224.  
 — Basedow 43.  
 — Diabetes insipidus 367.  
 — Eunuchoidismus, kombiniert mit 412.  
 — Facialisphänomen bei 225.  
 — SIMMONDSCHE Krankheit 371.  
 — Tetanie 175, 225.  
 Epiphyse, Erkrankungen, Klinik 391 f.  
 — gonadotrope Hormone 390 f.  
 Epiphysenfugen 281.  
 Epistase, Geschlechtsumschlag 416.  
 Epithelkörperchen 207.  
 — Hypophyse 306.  
 — Insuffizienz 173.  
 — Strukturänderungen 300.  
 — Tetanie 204 f., 256.  
 — Tumor 241 f., 244, 248 f., 250, 254.  
 — — operative Behandlung 254 f., 256.  
 — — Tetanie nach Exstirpation 256.  
 — s. auch unter Nebenschilddrüse, Ostitis fibrosa cystica, Tetanie.  
 Equilin 406.

ERBSches Phänomen 180 f., 195.  
 ERDHEIMSche Tumoren 334 f., 337.  
 Ergotinvergiftung, Tetanie 196.  
 Erweichungsstrommelschlegelfinger 241.  
 Erythrocytenwerte, Hypophyse 313.  
 Erythromelalgie 314.  
 Erythrophorenhormon, Nachweis 326.  
 Eunuchentypen 412.  
 Eunuchoidismus 362, 364, 412 f., 416.  
 Exophthalmic goiter 52, 64.  
 Exophthalmus 9 f., 51.  
 Expansivpulsationen 9.  
 Facialis s. unter N. facialis.  
 Fasciculus-hypothalamo-hypophyseus 268.  
 Fettstoffwechsel, regulierende Stoffe 272.  
 — Störungen 285 f., 322, 343.  
 Fettstoffwechselhormon 285, 288.  
 — Nachweis 324.  
 Fettstühle 27, 39.  
 Fettsucht, basophile Zellen 356.  
 — Eiweißwirkung 298.  
 — konstitutionelle 286.  
 — Myxödem 132, 134.  
 — nach Schilddrüsenreduktion 51.  
 — Umschlag in Magersucht 288.  
 Follikelhormon 405 f., 408.  
 Follikelreifungshormon 272.  
 Follikulin 2, 333, 408.  
 FRÖHLICHsche Krankheit 286, 288.  
 Frühakromegalie 281, 346.  
 Gähnkrämpfe 175.  
 Galaktorrhöe, Hypophysentumoren 316.  
 Gallenblase, Motilität 313.  
 Gallenkolik, SIMMONDSsche Krankheit 370.  
 Gastroenteritis, tetanische Symptome bei 199.  
 Geburtshelferstellung der Hand 178, 181.  
 Gelenkrheumatismus, chronischer und Thyreoidineinwirkung 132.  
 Genito-renales Syndrom 401.  
 Geroderma 350.  
 Geschlechtschromosome 410.  
 Geschlechtsentwicklung, GOLDSCHMIDTSche Lehre 410 f., 415 f., 417.

Geschlechtsentwicklung und Hormone 410 f., 415.  
 Geschlechtsumschlag, embryonaler 415 f.  
 — Epistase 416.  
 Geschlechtsumstimmung 410 f.  
 Gesichtsfeldausfälle, hypophysäre Erkrankungen 321.  
 Gesichtsfeldeinschränkung, Rückbildung 334.  
 Gewebstransplantate 276 f.  
 GIFFORDSches Zeichen 14.  
 Gigantismus 348 f.  
 Glanduantin 330.  
 Glanduitrin 331.  
 Gliome des Chiasma 337.  
 Glomerulonephritis 133.  
 Glottiskrämpfe 175.  
 Glutathion 397.  
 Glykogenspeicherkrankheit (GIERKE) 284.  
 Glykosurie 322, 343, 352.  
 GOLDSCHMIDTSche Lehre der Intersexualität 410 f., 415 f., 417.  
 GRÄFESches Zeichen 14 f.  
 Granulosazelltumoren 414, 416.  
 Gravidität und Epithelkörperchen 198.  
 — Hormone, gonadotrope 301.  
 — Schilddrüse 53, 55.  
 Guanidin 186 f., 207 f., 209 f., 212, 218.  
 — Encephalitis, echte 210.  
 — und Tetanie 208 f., 210.  
 Guanidintoxikose, Calciummedikation 210.  
 Gynäkomastie 414.  
 Hämoglobingehalt 313.  
 „Hämoneurokrinie“ 270.  
 Hahnenkammtest 405 f.  
 Halssympathicus, Reizung des — und Schilddrüse 47.  
 Hampelmannphänomen 181.  
 Hand, Geburtshelferstellung 178, 181.  
 — bei hypophysären Wachstumsstörungen 280 f.  
 Harn, Hormon, gonadotropes 302 f.  
 Harnausscheidung, normale 292.  
 HASSALLSche Körperchen 419, 421.  
 Hauptzellenadenome 336, 356, 363.  
 Haut, Röntgenschädigungen 88.  
 — Störungen 314 f.  
 Hebeulsationen 9.  
 Hemianopsie, bitemporale 320 f.

Hemitetanie 176, 221.  
 HENLESche Schleife 290, 293.  
 Hepatitis 46.  
 Hermaphroditismus 404 f., 415.  
 Herpes femoralis 185.  
 HERTOGHESches Zeichen 118.  
 Herz, Schilddrüsenpräparate 59.  
 Herzgefäßsystem bei Basedow 17.  
 Herzinsuffizienz, hypothyreoidale Komponente 133.  
 Herzneurose, Kropfherz, thyreotoxisches 65 f.  
 Heteroauxin 2.  
 Hinterlappen s. unter Hypophyse.  
 Hirntumor, Prolanausscheidung 303.  
 — tetanische Anfälle 188.  
 Hirsutismus 351, 359.  
 Hochdruck 310, 353 f.  
 — Entstehung 265.  
 — postklimakterischer 354.  
 Hoden 404 f.  
 — Hypergenitalismus 414.  
 HOFFMANNSches Zeichen 183.  
 Homosexualität 416 f.  
 Hormon, adrenaltropes 273, 304 f.  
 — — Nachweis 325 f.  
 — adrenotropes 273, 276.  
 — COLLIPsches 206 f., 227, 240.  
 — corticotropes 273, 275, 304 f.  
 — — Fermente des Magens 328.  
 — — Gravidität 394.  
 — — Nachweis 325.  
 — — Zona fasciculata 305.  
 — glandotropes 3, 271 f., 273 f.  
 — — nervöse Zentren 278.  
 — gonadotropes 269, 272, 274, 276, 300 f.  
 — — Epiphyse 390 f.  
 — — Fermente des Magens 328.  
 — — Nachweis von 324 f.  
 — — Präparate 327 f.  
 — — Schwangerenharn 329.  
 — kontrinsuläres 272, 282 f., 286.  
 — pankreatotropes 273, 283, 307 f.  
 — — Nachweis 326.  
 — parathyreotropes 273, 306 f.  
 — thyreotropes 3, 53, 269, 272, 274, 276, 303 f.  
 — — Fermente des Magens 328.  
 — — Nachweis 325.  
 Hormone, Antihormone 274.  
 — Auslösung der Wirkung 2.

- Hormone, Bildungsstätte 276f.  
 — Bindung an spezifische Substanz 2.  
 — chemische Konstitution 275.  
 — im engeren Sinne 1.  
 — Gesamtkomplex der Hypophysenhormone 328.  
 — Geschlechtsentwicklung 410f., 415.  
 — Hypophysenhinterlappen, intraventrikuläre Injektion 277.  
 — Koppelung 276.  
 — Vorstufen 276.  
 — s. auch unter Hypophyse.  
 Hormonproduktion, gestörte, diagnostischer Wert des Nachweises 323.  
 Hormontherapie, Hypophysenhinterlappen 331f.  
 — Hypophysenvorderlappenhormone 327f.  
 Hormontransport 269, 274.  
 Horpan 330.  
 Hungerosteopathie 253.  
 Hydrocephalus internus 318.  
 — — pubertas praecox 392.  
 — — Sellaänderungen 340.  
 Hyperadrenalismus, CUSHINGSche Krankheit 306.  
 Hypercalcämie, Symptome 227f.  
 Hypercholesterinämie 286, 288, 353.  
 Hypergenitalismus 413f., 415f.  
 Hyperglobulie, Tetanie 199.  
 Hyperjodämie 58.  
 Hypermetropie 315.  
 Hyperparathyreoidismus, Ostitis fibrosa cystica 249.  
 — Parodontose 252.  
 — Polyarthrit 251.  
 Hyperpinealismus 413.  
 Hyperthyreoid Konstitution 54.  
 — Reaktionen nach Strahlenbehandlung 89.  
 Hyperthyreoidismus, dysregulatorischer 53.  
 — Grade 6.  
 — nervöser 53.  
 — Neurose — Differentialdiagnose 69.  
 — s. auch BASEDOWSche Krankheit, Schilddrüse.  
 Hyperthyreose, Überempfindlichkeit 71.  
 Hypertonie, basophile Zellen 309.  
 — essentielle, s. Hochdruck.  
 Hypertrichose 306.  
 Hyperventilationstetanie 203f.
- Hypogenitalismus 411f., 413.  
 Hypophamin 275.  
 Hypophyse und Hypophysenzwischenhirnsystem 261f.  
 — — Abschnitte 263.  
 — — ADDISONsche Krankheit 305, 400.  
 — — Adenohypophyse 263f.  
 Hypophyse und Hypophysenzwischenhirnsystem:  
 — — Adenom, basophiles, Behandlung 334.  
 — — Hypergenitalismus 414.  
 — — chromophiles 335.  
 — — chromophobes 335.  
 — — — Behandlung 334.  
 — — CUSHINGSche Krankheit 355f.  
 — — eosinophiles 345.  
 — — — Röntgentherapie 334.  
 — — inkretorisch tätiges 336.  
 — — intrasellares 318.  
 — — Typen 336.  
 — — Zellarten 263f.  
 Hypophyse und Hypophysenzwischenhirnsystem:  
 — — Adiuretin 273, 275, 289f., 291, 293.  
 — — Akromegalie s. unter Akromegalie.  
 — — Akromikrie 347f.  
 — — Anatomie 262f.  
 — — — pathologische 335f.  
 — — Antihormone 274.  
 — — Arachnodaktylie 281, 360f.  
 — — Arteria carotis, Aneurysmen 336.  
 — — Auge 268, 315.  
 — — Ausfallserscheinungen 337.  
 — — basophile Zellen 263f., 265, 309, 400.  
 — — Behandlung, Dosierungsfragen 329f.  
 — — — Hormone anderer endokriner Drüsen 333.  
 — — — Hormontherapie, Ausichten der 331.  
 — — — Hinterlappenhormone 331f.  
 — — — nasale 332.  
 — — — orale 328f.  
 — — — Vorderlappenhormone 327f.  
 — — Nebennierenrindenpräparate 333.  
 — — — operative 333f., 335.  
 — — — parenterale Therapie 328, 332.  
 — — — Präparate, Hinterlappen 331.  
 — — — — aus Schwangerenharn 329f.  
 — — — Vorderlappen 327f.
- Hypophyse und Hypophysenzwischenhirnsystem:  
 — — Behandlung, Radiumbestrahlung 335.  
 — — — Röntgentherapie 333f.  
 — — — Schilddrüsensubstanz 333.  
 — — Blut, Ca., P- und Mg-Gehalt 299.  
 — — — Störungen 313f.  
 — — Blutdruck, Diagnose 322f.  
 — — — Regulation 308f., 310.  
 — — Blutfettgehalt, Diagnose 322.  
 — — Blutzucker 282f.  
 — — Brustdrüse, Störungen 315f.  
 — — Chiasma opticum und Tumor 262, 320.  
 — — chromophobe und chromophile Zellen 263.  
 — — Diabetes insipidus 291f., 293f., 295.  
 — — — Hinterlappenzerstörung 367.  
 — — diabetogene Substanz 282.  
 — — Diagnostik, allgemeine 321f.  
 — — Drucksymptome 334.  
 — — Drüsen, innersekretorische, Regulationsstörungen 300f.  
 — — Dystrophia adiposogenitalis s. unter Dystrophia usw.  
 — — Eiweißstoffwechsel, Störungen 297f.  
 — — Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 297f., 299, 322.  
 — — Ektomie 267.  
 — — embolische Prozesse 336.  
 — — endokrine Drüsen, Diagnose 322.  
 — — endokrines System, Regulationsstörungen 300f.  
 — — eosinophile Zellen 263f.  
 — — Erythrophorenhormon, Nachweis 326.  
 — — Eunuchoidismus 413.  
 — — Exstirpationsversuche 270f., 278.  
 — — Fasciculus-hypothalamohypophyseus 268.  
 — — Fettstoffwechsel, Störungen 285f.  
 — — — Diagnose 322.  
 — — Fettstoffwechselhormon 272, 276, 285f., 287f.  
 — — — Nachweis 324.  
 — — Fettsucht nach Ektomie 271.  
 — — Funktion 270f.  
 — — funktionelle Insuffizienz 331.  
 — — Gefäße 266.



Hypophyse und Hypophysen-  
zwischenhirnsystem:

- Gestalt 262.
- Gewicht 262f.
- Grundumsatz 304, 322.
- Hämoneurokrinie 270.
- Hauptzellen 263f.
- Haut 314f.
- Heilungszeit 329f.
- Hinterlappen 263.
- Hinterlappenextrakte 275, 277, 283.
- Hinterlappenhormone 273, 275.
- — Bildung 277.
- — Nachweis 326f.
- — Übersicht 273, 275.
- — Therapie mit 331f.
- Hinterlappenpräparate 331f.
- Hormon s. auch unter Hormon.
- Hormone der 271f., 274f.
- — Bildungsstätte 276f.
- — chemische Konstitution 275.
- — Koppelung 276.
- — Transport 269.
- — Vorstufen 276.
- Hydrocephalus internus 340.
- Hypertrophie, kompensatorische 337.
- Infantilismus, hypophysärer 349f.
- Infundibularteil 265f.
- inkretorische Störung, Symptome und Diagnose 321.
- innere Organe, Störungen 308f.
- Innervation 266f., 268.
- Inselapparat, Störungen 307.
- Intermedin 273.
- Intestinaltrakt, Störungen 312f.
- Kachexie nach Entfernung der 271.
- Kalkstoffwechsel 300.
- Keimdrüse, Störungen 261, 300f., 322, 337.
- Keimdrüsenunterfunktion, Behandlung 333.
- Knochenmark 314.
- Kohlehydratstoffwechsel, Störungen 282f.
- — — Diagnose 322.
- Kohlehydratstoffwechselhormon, Nachweis 324.
- Kolloidbildung und Hormone 266, 269f.
- Kreislaufregulation, Störungen 308f.
- Kretinismus, endemischer 158, 160.

Hypophyse und Hypophysen-  
zwischenhirnsystem:

- LAURENCE-MOON-BIEDLsche Krankheit 364f.
- Lebenswichtigkeit 270f.
- Leber, Störungen 313.
- Lipoitrin 285f., 288.
- Liquor und Hinterlappenhormon 267f., 269.
- Lues 336.
- Magentätigkeit, sekretorische 312.
- Mager sucht 286f., 288.
- MARFANSche Krankheit 360f.
- „Marksubstanz“ 265.
- Melanophorenhormon 273, 276.
- — Nachweis 326.
- Menstruationsstörungen 337.
- Milz 314.
- Mineralstoffwechsel, Störungen 299f.
- Morbus Cushing s. unter CUSHINGSche Krankheit.
- Myxödem 126f., 140.
- Nebennieren, Störungen 304f.
- Nebenschilddrüse, Störungen 306f.
- nervöse Verbindung 266f., 268.
- N. opticus und Tumor 320f.
- Neurohypophyse 265.
- Neurokrinie 269f.
- Niere 290.
- Nierenfunktion, Störungen 311.
- Oligurie 294, 296, 321f.
- Osteoporose 299f.
- Ostitis fibrosa generalisata 300, 307.
- Oxytocin 273, 275f.
- Phosphorstoffwechsel 300.
- Physiologie 270f., 273f.
- Pigmenthormone 265, 273, 275.
- Polyurie 291f., 294f., 321f.
- — nach Ektomie 271.
- Processus infundibularis 264.
- Prolaktin 273.
- Prolan 271f.
- Rachendachhypophyse 269.
- Regulationsstörungen 261f.
- Rezidiv nach Röntgenbestrahlung 334.
- Riesenwuchs, hypophysärer 348f.
- Schilddrüse, Störungen 303f.
- Sehnervenatrophie 334.

Hypophyse und Hypophysen-  
zwischenhirnsystem:

- Sella turcica 316.
- — — Verkalkungen 340.
- Sexualhormone, Produktion 301.
- SIMMONDSSche Krankheit s. dort.
- Speicheldrüsen 312.
- Stickstoffausscheidung 297.
- Stiel 265f., 267.
- Stoffwechselhormone 271f., 274.
- Stoffwechselstörungen, Entstehung 277.
- Symptomatologie, allgemeine 278f.
- — spezielle 335f.
- Symptome, Wertung 321f.
- Thymusdrüse, Störungen 308.
- Traumen 336.
- Tuberkulose 336.
- Tumor, intrasellarer 337f., 340.
- — parasellarer 340.
- — retrosellarer 340.
- — suprasellarer 340.
- Tumoren 261f., 316f.
- — allgemeine Symptomatologie 321, 336f.
- Vasopressin 273, 275f.
- Vergrößerung 262, 316f.
- Vorderlappen, glandotrope Hormone 272f.
- — Stoffwechselhormone 272.
- — thyreotropes Hormon 53.
- Vorderlappenextrakte 282.
- Vorderlappeninsuffizienz 284.
- Vorderlappenpräparate 329.
- Vorderlappenzerstörung, völlige 271.
- Wachstum, Störungen des 278f., 280f.
- Wachstumshormon 271f., 278.
- — Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus 278.
- — Nachweis 323f.
- Wachstumsstörungen, Klinik 280f.
- Wasserhaushalt, Störungen 288f.
- Wasserversuch 322.
- Zahnsystem, Störungen 316.
- Zellarten 263f., 336.
- Zirbeldrüse, Wechselwirkung 308.

- Hypophyse und Hypophysen-  
zwischenhirnsystem:  
— Zwergwuchs, hypophy-  
särer 349 f.  
— Zwischenhirnzentren,  
Wechselwirkungen zwi-  
schen 267, 277 f.  
— Zwischenlappen 264 f.  
— — Hormone 273 f.  
Hypopituitarismus, basophiler  
360.  
Hypothyreoid Konstitution  
131.  
— Temperamente 131.  
Hypothyreoidie *bénigne chro-  
nique* 131 f.  
Hypothyreose, angeborene  
und erworbene 141.  
Hysterie und Basedow 43.  
Hysteriker, TROUSSEAU'SCHES  
Phänomen 224.  
Idiotia thymopriva 420.  
Idiotie, Eunuchoidismus kom-  
biniert mit 412.  
Ikterus 27, 72.  
— tetanische Symptome bei  
199.  
Ileus, paralytischer 312.  
Infantilismus, Blutbild 313.  
— hypophysärer, Rück-  
bildungsfähigkeit 350.  
Infundin 331.  
Inkretindrüsen, Hormone, sti-  
mulierende 271, 274.  
Inkrete, Bildung 1 f.  
— Wirkung 2.  
Inkretorisch tätige Adenome  
336.  
Insellapparat, Störungen  
307 f.  
„instabilité thyroïdienne“ 67.  
Insulin, Belastung mit 322.  
Intensionskrämpfe, Tetanie  
178, 222.  
Intermedin 273, 289 f., 332.  
— Bildung 274.  
— Melanophorenhormon 315.  
Interrenalismus 353 f., 356,  
359, 401.  
Intersexualität, Eunuchoidis-  
mus 413.  
— GOLDSCHMIDTSche Lehre  
410 f., 415 f., 417.  
— Problem 409 f.  
Intestinaltrakt, Störungen  
311 f.  
Ionenverschiebung, Nerven-  
erregbarkeit 213 f.  
Irresein, myxödematöses 120.  
Jod, Grundumsatz 35.  
Jodbasedow 62, 66 f.  
Jodbehandlung der Thyreo-  
toxikosen 37, 59, 65, 73,  
81, 93 f.  
Jodgebrauch, Kropfbehand-  
lung 62.  
Jodgehalt des Blutes 58 f.  
Jodmangeltheorie 164.  
Jodoformöl, Myxödem nach  
Injektion von 129.  
Jodothyrin 57.  
Jodthyreoglobulin 57.  
JOFFROY, Zeichen von 14.  
Kachexie, Eiweißwirkung 298.  
— hypophysäre 270 f., 282.  
— thyreoprive, Myxödem, er-  
worbenes 130.  
Kaliumsalze, tetanigene Wir-  
kung 211.  
Kalkstoffwechsel, Störungen  
307.  
Kastration 129, 274, 409,  
411 f.  
Kataraktbildung 17, 184.  
Kaulquappenmetamorphose  
61, 70.  
Kehlkopfnekrosen nach  
Röntgenbestrahlung 89.  
Keimdrüsen, Akromegalie 261,  
302.  
— Altern und Verjüngung  
469.  
— Anatomisches 404.  
— Androsteron 405 f.  
— Corpus luteum-Hormon  
405.  
— Dehydroandrosteron 405.  
— Diabetes insipidus 261,  
366.  
— Dystrophia adiposo-geni-  
talis 261, 302.  
— Entfernung, notwendige  
411.  
— Eunuchoidismus 412 f.,  
416.  
— Follikelhormon 405 f., 408.  
— Funktionsstörungen 261,  
300 f.  
— Geschlechtsentwicklung  
410 f.  
— Geschlechtsumschlag  
415 f.  
— Geschlechtsumstimmung  
410 f.  
— GOLDSCHMIDTSche Lehre  
415 f.  
— Hermaphroditismus 404 f.,  
415.  
— Hoden 404 f.  
— Homosexualität 416 f.  
— hormonale Geschlechtlich-  
keit 409 f.  
— Hormone, Chemie 405 f.  
— Hypergenitalismus 413 f.,  
415 f.  
— Hypogenitalismus 41 f.  
— Hypophyse 300 f., 322,  
333, 337.  
Keimdrüsen, Implantation,  
therapeutische 413.  
— Intersexualität 409 f., 411,  
413, 415, 417.  
— Kastration 409, 411 f.  
— Kryptorchismus 404, 412,  
414.  
— Oestradiol 406.  
— Oestriol 406.  
— Oestron 406.  
— Ovar 405.  
— Palpation 414.  
— Prägangsstoffe, männliche  
405.  
— — weibliche 406 f.  
— Progesteron 406, 408.  
— Röntgenbestrahlung 334.  
— Sexualhormone 407 f.  
— — Wirkungen 408.  
— SIMMONDSSche Krankheit  
261, 302.  
— Späteunuchoidismus 412.  
— STEINACHSche Ver-  
jüngungstheorie 404,  
409.  
— Stimulierung 330.  
— Testikelhormon 405.  
— Testosteron 405 f.  
— Thymusinvoluktion 420.  
— Tumoren 414.  
— Unterfunktion, Behand-  
lung 333.  
— Zwischenzellen, LEIDIG-  
sche 404 f., 409.  
— zygotische Geschlechtlich-  
keit 409 f.  
Ketonkörper im Blut 285 f.,  
288.  
Ketonurie 282.  
Kindertetanie 200 f., 202 f.  
Knochencysten 241, 244 f.,  
250 f., 252, 257.  
Knochenmark 314.  
Knochenschmerzen 241, 252.  
Knochenwachstum, Akro-  
megalie 299 f., 341 f.  
— hypophysäres 280 f., 299 f.,  
348 f.  
— Kretinismus, endemischer  
154.  
— Myxödem 134 f., 140.  
— Ostitis deformans Paget  
252 f.  
— — fibrosa cystica 241, 246,  
252 f.  
— Tetanie 205.  
Knotenkropf 67.  
Kohlenhydratstoffwechsel und  
Fettstoffwechsel 286.  
— Hormon 282, 285.  
— — pankreatotropes 308.  
— Nachweis 324.  
— regulierende Stoffe 272.  
— Störungen 282 f., 343, 352.  
— — Diagnose 322.  
Kolloid, Schilddrüse 57.

- Kolloide, Bildung von 269 f.  
 — Hypophyse 266.  
 Kolloidanschoppung 57, 59.  
 Kolloidkropf 67.  
 Kolloidstrumen 44.  
 Komplementbindungsreaktionen 70.  
 Konstitution und Inkret 4.  
 Kopfschmerzen 321.  
 Korrelation, chemische, Begriff 1.  
 Kraniotabes 188.  
 Kreatin 208 f., 212.  
 Kreatinausscheidung, Antuitrin 297.  
 Kreislaufregulation, Störungen 308 f.  
 Kretinismus, endemischer:  
 — Abstufung 167.  
 — Ätiologie 162 f.  
 — Anatomie, pathologische 160 f.  
 — Athyreose 165.  
 — Augenmuskelstörungen 168.  
 — Augensymptome 159.  
 — Beginn 168.  
 — Begriffsbestimmung 154.  
 — Behandlung, eugenisch-prophylaktische 169 f.  
 — — Jodkohlsalzprophylaxe 170.  
 — — Schilddrüsenpräparate 169.  
 — Bewegungsstörungen, extrapyramidale 168.  
 — Blut, Untersuchung 157.  
 — Blutveränderungen 157.  
 — Capillarmikroskopische Untersuchungen 157.  
 — Diagnose und Differentialdiagnose 168 f.  
 — Diplegie, cerebrale 158 f.  
 — Drüsengewebe 156.  
 — Dystrophie, endemische 158.  
 — Ehen, konsanguine 170.  
 — Einteilung 167.  
 — Eiweißumsatz 157.  
 — Ekzembildung 166.  
 — endogene Momente 165.  
 — epileptische Anfälle 168.  
 — Epiphyse 162.  
 — im ersten Lebensjahr 166, 168.  
 — Gang 158.  
 — Gehirn, Veränderungen 161.  
 — Gehörorgan 159, 161.  
 — Gemütsleben 160.  
 — Genitalien 158, 161, 166.  
 — Geruch 159.  
 — Geschlechter, Verteilung 168.  
 — Geschmack 159.  
 Kretinismus, endemischer:  
 — Gesichtsbildung, charakteristische 155.  
 — Grundumsatz 157.  
 — Haarwuchs 156.  
 — Häufigkeit 168.  
 — Harnstoffausscheidung 157.  
 — Haut und Anhangsorgane 156.  
 — hereditäre Bedingungen 165.  
 — Herzbefunde 157.  
 — Historisches 154.  
 — Hörvermögen 159 f.  
 — hydrotellurische Theorie 163.  
 — Hypophyse 158, 160.  
 — als Infektionskrankheit 163.  
 — innere Organe 157.  
 — Jodmangeltheorie 164.  
 — Kalkstoffwechsel 157.  
 — Knochenwachstum 154.  
 — Körperhaltung 158.  
 — konnataler 166.  
 — koordinationsstatische Leistungen, Unfähigkeit zu 159 f.  
 — Kropf, endemischer, Syntropie 162.  
 — Kropfbildung 156.  
 — Kropfherz 157.  
 — Längenwachstum 154 f., 166.  
 — Lebensdauer 166.  
 — mariner 169.  
 — Mikrosomie 168.  
 — Mittelohr 161.  
 — Mongoloidismus 169.  
 — motorische Herdsymptome 158.  
 — Myxödem 133 f.  
 — Nasenraum 159.  
 — Nervensystem 158.  
 — Neugeborene 166.  
 — neurologische Symptome 168.  
 — Ossifikationskerne 162.  
 — Ossifikationsprozeß 155.  
 — Pathogenese 162 f., 165 f.  
 — psychische Störungen 159.  
 — Rachitis 162, 169.  
 — Rasse 168.  
 — Reflexsteigerung 158.  
 — regionale Gebundenheit 154, 167 f.  
 — Sattelnase 166.  
 — Schädelbasisknochen, Synostose 161 f.  
 — Schilddrüse 160.  
 — — normalpalpable 156.  
 — Schilddrüsenfunktion, Insuffizienz 165.  
 — Schmerzempfindlichkeit 158.  
 Kretinismus, endemischer:  
 — Schwachsinn, kretinischer 160.  
 — Schweißsekretion 156.  
 — Schwerhörigkeit 156.  
 — Speichelfluß 155.  
 — Sensibilität 158.  
 — Sinnesorgane, Störungen 159.  
 — Skelet 155, 162.  
 — Speichelfluß 155.  
 — Sprachentwicklung 160, 166.  
 — Stickstoffausscheidung 157.  
 — Stoffwechsel 157.  
 — Strabismus 159.  
 — Symptomatologie 154 f.  
 — Taubstummheit 159, 165 f.  
 — Tetanie 158.  
 — Thymusdrüse 160.  
 — Thymusinvolution, frühzeitige 165 f.  
 — Thyreoaplasie, kongenitale 165.  
 — Torpor 159 f.  
 — Trinkwassertheorie 163.  
 — Typen des Kretinismus 167.  
 — Übersichtigkeit 159.  
 — Verlaufsformen 166 f.  
 — Vestibularapparat 159.  
 — Vorkommen 167 f.  
 — Wachstumshemmung 162, 166.  
 — Weichteilveränderungen 154.  
 — Zahnbildung 156.  
 — Zirkulationsorgane 157.  
 — Zunge 155.  
 — Zwerg, rachitischer 169.  
 — Zwergwuchs, hypophysärer 168.  
 Kretinismus, nervöser 158.  
 — sporadischer 139.  
 — — Thyreoaplasie 116.  
 Kriegsbasedow 61, 63.  
 Kropf und Basedow, Beziehungen zwischen 7 f.  
 — endemischer, Behandlung, Jod 62, 164.  
 — — Jod, Mangel an 164.  
 — — Kretinismus, endemischer 162 f.  
 — — Ortsgebundenheit 163 f.  
 — — regionale Gebundenheit 167 f.  
 — — Tetanie, endemische 197.  
 — — Trinkwasser als Noxe 163.  
 — Totalexstirpation 127 f.  
 — Zwergwuchs 154.  
 Kropfbehandlung, Basedowsche Krankheit 63.  
 Kropfgegenden und Basedow 67 f.



- Kropfherz 157.  
 — thyreotoxisches, Herzneu-  
 rose 65f.  
 Kropfoperation, postoperative  
 Tetanie 192 f.  
 Kropfträger, endemische Tet-  
 anie bei 193.  
 Kryptorchismus 404, 412.  
 — Disgerminome 414.  
  
 Lactoflavinphosphorsäure 397.  
 LANDSTRÖMScher Muskel 13.  
 LANGERHANSsche Inseln,  
 Hypophysenvorderlappen-  
 extrakt 307.  
 Laryngospasmus 175, 196,  
 200f., 230.  
 — Tetanus apnoicus 176.  
 LAURENCE-MOON-BIEDLSche  
 Krankheit 4, 315, 364f.  
 Leber, Fettstoffwechsel  
 hormon 285.  
 — Funktionsstörungen 313.  
 — Thyroxin 61.  
 Leberglykogen, Hypophyse  
 282f.  
 LEIDIGSche Zwischenzellen  
 404f., 409.  
 Leontiasis ossea 346.  
 Lid, GRÄFESches Symptom 14.  
 — MÜLLERScher Muskel 12f.,  
 15.  
 Lidkrämpfe 175.  
 Lidspalten, Erweiterung 9, 14.  
 Lidsymptome, Ursache 15.  
 Linsenektopie 315.  
 Linsentrübungen 184.  
 Lipodystrophia progressiva  
 423f., 425f.  
 Lipoidgehalt 304f.  
 Lipopitrin 269, 272, 285f., 288,  
 358.  
 Liquor, antidiuretisches  
 Hormon im 271.  
 — Hypophysenhinterlappen-  
 hormon im 267f., 269,  
 277.  
 — Hypophysenvorderlappen-  
 hormone im 269.  
 Löwisches Zeichen 17.  
 Lues, Basedow 62.  
 Lunge, Atelektase 177.  
 Lungentuberkulose, Basedow-  
 sche Krankheit 25, 61,  
 69.  
 — Chvostek III bei 182.  
 Lustsches Zeichen 182.  
 Luteinisierungshormon 272.  
 Lymphocytose 30f.  
  
 Magenatonie 312.  
 Magengeschwüre, akute 312.  
 Magenkrankheiten, Tetanie  
 bei 199 f.  
  
 Magenstörungen, thyreogene  
 66.  
 Magentätigkeit, motorische  
 Hinterlappenextrakte  
 312.  
 — sekretorische Hinter-  
 lappenextrakte 312.  
 Magersucht, Behandlung 328.  
 — — Hypophysen-Implan-  
 tation 327.  
 — — Nebennierenrinden-  
 präparate 333.  
 — — Schwangerenhamprä-  
 parate 330.  
 — Diabetes insipidus 366.  
 — Heilungszeit 329 f.  
 — hypophysäre 286 f., 288.  
 — postpuerale 372.  
 Makrogenitosomia praecox  
 391.  
 MARFANSche Krankheit 360 f.  
 Masseterenkrämpfe 175.  
 Maternitätstetanie 197 f., 206.  
 Mediastinaltumor 421.  
 Medulla oblongata 46.  
 Melanophorenhormon 268,  
 273, 276.  
 — Auge 315.  
 — Bildung 274 f., 276.  
 — Blutkalkgehalt 299.  
 — CUSHINGSche Krankheit  
 358.  
 — Harn 323.  
 — intraventrikuläre Injek-  
 tion 277.  
 — Nachweis 326.  
 — Tag- und Nachtwechsel  
 296.  
 — Vorstufen 276.  
 Menformon 406.  
 Meningiome, supraselläre  
 Symptome 337.  
 Meningitis, basillare 336.  
 — tetanische Anfälle 188.  
 Menopause, Schilddrüse 129.  
 Menstruation und Tetanie 198.  
 Merseburger Trias 6, 9.  
 Methylguanidin 208.  
 Mikrosomie, echte 168.  
 Milchbildung 315.  
 Milchsekretion 315.  
 Milz 314.  
 Mineralstoffwechsel 343.  
 — Störungen 299 f.  
 Minutenvolumen 66, 69.  
 MöBIUSSches Zeichen 15 f.  
 Mongolismus und Kretinismus  
 169.  
 Morbus CUSHING s. unter  
 CUSHINGSche Krankheit.  
 MÜLLERScher Muskel 12f., 15.  
 Muskeldystrophie, progressive  
 mit Eunuchoidismus 413.  
 Muskelflimmern 175.  
  
 Myasthenia gravis pseudo-  
 paralytica 421.  
 — — — Basedow 42.  
 — — — Thymustumor 421.  
 Myelom, Ostitis fibrosa 253.  
 Myopie 315.  
 Myotonie und Tetanie 183.  
 Myxidiotie 142.  
 Myxödem 115 f.  
 — Ätiologie 128 f.  
 — Akromegalie 119, 126, 342.  
 — Albuminurie 122.  
 — Alkoholpolyneuritis 129.  
 — Alter des Krankheits-  
 beginns 130, 133.  
 — Anämie 139.  
 — — perniziöse 134.  
 — Anatomie, pathologische  
 126 f., 139 f.  
 — Apathie, allgemeine 120.  
 — Atheromatose 127.  
 — Athyreose 141.  
 — und Basedow in derselben  
 Familie 54.  
 — — Gegensätzlichkeit im  
 Symptomenbild 48f.,  
 50f.  
 — nach BASEDOWScher  
 Krankheit 129.  
 — Bauch, ballonartig vorge-  
 triebener 138, 142.  
 — Begriffsbestimmung 115.  
 — Behandlung, Diät, lacto-  
 vegetabilische 148.  
 — — Intoxikationserschei-  
 nungen während 147.  
 — — Jod 143.  
 — — postoperatives 147.  
 — — Quecksilberkur 148.  
 — Schilddrüsenextrakten,  
 Injektionstherapie  
 144.  
 — — Schilddrüsenewebe,  
 Implantationen 143f.  
 — — Schilddrüsenpräparate  
 144f., 146.  
 — — Sympathicusausschal-  
 tung, periarterielle  
 148.  
 — — Thyreoidin 119, 120f.,  
 122f., 124, 136, 144f.,  
 146.  
 — — Thyroxin 123, 145f.  
 — Beschwerden und Schmer-  
 zen 120.  
 — Besserungen, vorüber-  
 gehende 130.  
 — Bewegung, Verlangsamung  
 120.  
 — Blut 122.  
 — Blutjodspiegel 125.  
 — Blutmenge 122.  
 — Blutzucker 124.  
 — Cachexia strumipriva 115.  
 — Cachexie pachydermique  
 115, 117.

Myxödem, Cachexie postopératoire 115.  
 — Calciumstoffwechsel 125.  
 — Capillarmikroskopie 121.  
 — CHAGASSche Krankheit 129.  
 — Cysten, branchiogene 139.  
 — — Demenz 120.  
 — — am Zungengrund 141.  
 — Diabetes mellitus, Kombination mit 125.  
 — Diagnose und Differentialdiagnose 133 f.  
 — — Schilddrüsensubstanz als Kriterium 146.  
 — Eiweißgehalt, Vermehrung 122.  
 — Eiweißstoffwechsel 138.  
 — Eiweißumsatz und Stoffwechselgleichgewicht 123.  
 — Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 123.  
 — Ekzeme 117.  
 — elektrische Erregbarkeit 119.  
 — elektrischer Leitungswiderstand, erhöhter 118.  
 — Elektrokardiogramm 121, 138.  
 — elektrokardiographische Befunde 132, 136.  
 — endemischer Kretinismus, Differentialdiagnose und Vorkommen 133 f.  
 — endokrine Organe 127.  
 — Erhaltungsumsatz 123.  
 — Ermüdbarkeit, leichte 118.  
 — Ernährung und Stickstoff 123 f.  
 — Ernährungsverhältnisse 130.  
 — Extremitäten, Schwellungen 117.  
 — — Trockenheit 117.  
 — Extremitäten-Bewegungen 118.  
 — familiäre Debilität 130.  
 — Fettmark 141.  
 — Fettstoffwechsel 125, 138.  
 — Fettsucht 132, 134.  
 — Formes frustes 131, 134.  
 — Frauen 133.  
 — Gang 118 f.  
 — Gefäßveränderungen 120 f., 127.  
 — Gehörstörungen 119.  
 — — und Innenohraffektionen 119.  
 — — Geisteszustand 120.  
 — Gelenkrheumatismus, chronischer 132.  
 — Genitalsphäre 129.  
 — Geruch 119.  
 — Gesamtstoffwechsel 138.  
 — Geschlecht, weibliches 143.

Myxödem, geschlechtliche Entwicklung, Störungen 137.  
 — Geschlechtsvorgänge, natürliche der Frau 130.  
 — Geschmack 119.  
 — Gesichtsveränderungen 116.  
 — Glykosurie 124.  
 — Gravidität 126, 137.  
 — Grundumsatz 118, 122 f., 133.  
 — — gutartige Formen 128.  
 — Haar 118.  
 — Harnlassen 118.  
 — Harnmenge 122.  
 — Harnsäure 124.  
 — Harnstoffsynthese 124.  
 — Haut, Abschuppung 117.  
 — — Beschaffenheit 314.  
 — — Farbe 117.  
 — — Kälte 117.  
 — — Polarisationskapazität 118.  
 — — Veränderungen 116, 118, 120, 126 f., 138.  
 — Hautreflexe 119.  
 — Heilungsaussichten 130.  
 — HERTOGHESches Zeichen 118, 131.  
 — Herz 120 f.  
 — Hippursäurebildung 124.  
 — Historisches 115.  
 — Hypophyse 126 f., 140.  
 — Hypothermie 125.  
 — hypothyreoid Konstitution 131.  
 — — Temperamente 131.  
 Myxödem, infantiles:  
 — Ätiologie 141 f.  
 — Beginn 142.  
 — Behandlung 146 f.  
 — Blutbild 139.  
 — Capillarmikroskopie 139.  
 — Diagnose 148.  
 — Drüsen, innersekretorische 139 f.  
 — Entwicklungshemmungen 134.  
 — Gehörstörungen 138.  
 — Gehvermögen 137 f., 142.  
 — geistige Entwicklung 137.  
 — Größenwachstum 134, 140.  
 — Haarwuchs 137 f.  
 — Hauptzellen 140.  
 — Knochenentwicklung 134 f., 140.  
 — Muskulatur 138.  
 — Nabel 138.  
 — Pathogenese 141 f.  
 — postoperativer Hypothyreoidismus 142.  
 — Prognose 143.  
 — Reflexe 136.  
 — Schilddrüse 134, 139.  
 — Spastizität 138.

Myxödem, infantiles:  
 — Sprache 137, 142.  
 — Symptomatologie 134 f.  
 — Tetanie 138.  
 — Tod 143.  
 — Vorkommen 143.  
 — Wachstumshemmungen 134 f., 140.  
 — Zentralnervensystem 137.  
 Myxödem:  
 — Infektionskrankheiten, chronische 129.  
 — nach Infektionskrankheiten 128, 141 f.  
 — Intelligenzstörungen 137, 147 f.  
 — Irresein, myxödematöses 120.  
 — Kälteempfindungen 117, 125 f.  
 — Kastration 129.  
 — Keimdrüsen, Störungen 126.  
 — klassisches 131.  
 — Kleinhirnsyndrome 119.  
 — Klimakterium 126.  
 — Knochenwachstum 140.  
 — Kohlehydratstoffwechsel 124, 138.  
 — Kohlehydratwirkung, spezifisch-dynamische 123.  
 — kongenitales, Blutharnstoff 138.  
 — — Keimdrüsen 140.  
 — — Schilddrüse 141.  
 — — Symptomatologie 134 f.  
 — Kreatinausscheidung 124.  
 — Kretinismus, echter 133 f., 142.  
 — Kropf 142.  
 — larvierte Formen 131.  
 — Leib, Auftreibung 121.  
 — Magen und Verdauungsapparat 121.  
 — Magnesiumstoffwechsel 125.  
 — Makroglossie 127.  
 — mechanische Erregbarkeit 119.  
 — MENIÈREScher Symptomenkomplex 120.  
 — Menopause, operative 129.  
 — Menstruation 137.  
 — Mucingehalt der Organe 127.  
 — Mundgeruch 137.  
 — Mundtrockenheit 121.  
 — „Myxödemherz“ 121.  
 — Nägel 118.  
 — Nahrungsmenge und Gewichtszunahme 123.  
 — nanosomia athyreotica 140.  
 — Nasensekretion 118.  
 — Nebennierenrinde 140.

## Myxödem:

- Nervensystem 118.
- Neuralgien 120.
- Neuritis optica 119.
- Nierenerkrankungen 133.
- Obstipation 121 f., 138.
- Ödeme 117, 133.
- Ohrmißbildung 137.
- operatives 130 f.
- Opticusatrophie 119.
- Ovarien, Degeneration  
kleincystische 140.
- Pathogenese 127 f.
- Photoreaktion 122.
- Pigmentierungen 117.
- pluriglanduläre Störung  
148.
- postoperatives, Hör-  
störungen 119.
- Prognose 134, 143.
- psychische Störungen 118,  
120.
- Purinstoffwechsel 124.
- Rassen 132.
- Reaktion, myotonische  
119.
- — REID HUNTSche 70.
- Reflexe 119.
- Rhachitis 135, 141.
- Rhinitis bei 118.
- Säuglinge 148.
- bei Säuglingen durch Nah-  
rung 142.
- Sauerstoff, Dissoziations-  
kurve 122.
- Schädelknochen, Wachs-  
tumsstörungen bei kind-  
lichem 136, 140.
- Schilddrüse 120.
- — Anatomie 126.
- — Aplasie, totale 139.
- — Dystopie 128.
- — Hypofunktion 304.
- — Hypoplasie, heterotope  
139.
- Schilddrüsenfunktion, dis-  
soziierte Störungen 128.
- Schilddrüsen Gewebe an der  
Zungenbasis 139.
- Schilddrüsenmangel, ange-  
borener 142.
- Schleimhäute 117 f.
- Schwefelstoffwechsel 125.
- Schweißdrüsen 127, 138.
- Schweißsekretion, herab-  
gesetzte 118, 120.
- Schwellungen 116 f.
- Sehnenreflexe 119.
- Sinnesorgane 119.
- Skeletveränderungen 126,  
141.
- Sklerodermie 133.
- Speichelfluß 137, 142.
- Speichelsekretion 118.
- Sprache 117, 119.

## Myxödem:

- Stickstoffausscheidung  
138.
- Stickstoff-Retention 123 f.
- Stimme 118.
- Stirnfalten 116.
- Stoffwechsel, Störungen  
122 f.
- nach Strumaknoten-  
entfernung 128.
- Symptomatologie 116 f.
- Symptome, uncharakte-  
ristische initiale 130.
- Talgdrüsen 118, 127.
- Temperatur 125 f.
- Temperaturregulierung,  
gestörte 117.
- Thymusdrüse 140.
- Thyreoaplasie 139, 141 f.
- Thyreoiditis 128 f.
- Tod 130 f.
- Tränensekretion 118.
- tuberöses 117.
- Übergang des Hyper-  
thyreoidismus in ein 89.
- unvollkommenes 132 f.,  
146.
- unvollständiges, Behand-  
lung 146.
- — Muskelschmerz 119.
- vegetative Funktionen,  
Trägheit 118.
- — Nervensystem, Tonus-  
verminderung 119 f.
- Verdauungsapparat 121.
- Verlaufsformen 130 f., 142.
- Viscosität 122.
- Vorkommen 132.
- Wasser, Retention von  
124.
- Wasser- und Salzstoff-  
wechsel 125.
- Zähne 118, 121.
- Zahnentwicklung 137.
- Zahnfleisch 117.
- Zucker, Toleranz 124.
- Zunge 117, 121, 137, 139.

## Nanosomia athyreotica 140.

- hypothyreotica 140.
- pituitaria 349.
- thyreogenes 140.

## Nebenhoden 404.

Nebennieren, Adrenalin, phy-  
siologische Aufgaben

- 396 f.
- Akromegalie 284, 305, 342.
- Anatomie 394 f.
- Ascorbinsäure 397 f., 400.
- Blutdruck 396.
- Blutversorgung 394.
- Cortin, physiologische Auf-  
gaben 397.
- Diphtherie 400 f.

Nebennieren, Genitalien und  
Rindentumor 359.

- Gewichtsverhältnisse 394.
- Glutathion in der Rinde  
397.

Hyperfunktion des Markes  
402.

- — der Rinde 353, 401.

Hypergenitalismus bei  
Rindentumor 359, 414 f.,  
416.

- Hypofunktion 398 f., 400 f.

— — der s. auch unter ADDI-  
sonsche Krankheit.

- Infektionskrankheiten 400.
- Insuffizienz, Befunde bei  
395 f.

— — Differentialdiagnose  
323.

- konstitutionelle Schwäche  
400.

## — Lebenswichtigkeit 395.

- Mark und adrenalotropes  
Hormon 305.

## — nervöse Versorgung 394.

- Novadrenalin 397.
- Osteoporose bei Rinden-  
adenom 359.

## — Pulsfrequenz 396.

- Rindenatrophie 305.

— Rindenpräparate bei hypo-  
physären Erkrankungen  
333.

- Rindenzone, Aufbau 395.
- und SIMMONDSsche Krank-  
heit 369.

## — Störungen 304 f.

- Tiere ohne, Blutzus-  
ammensetzung  
399.

— — — Cortinzufuhr 397,  
400.

- — — Lactoflavinphos-  
phorsäure 397.

## — Tumoren des Markes 402.

- — der Rinde 305 f., 356,  
401.

— s. auch ADDISONsche  
Krankheit.Nebenschilddrüse, Akro-  
megalie 342.

- Exstirpation der, Tetanie  
204.

## — Extrakt, Collip 206.

- Hormon 206, 212.

## — Störungen 306 f.

- Tetanie 173.

— s. auch unter Epithelkör-  
perchen, Ostitis fibrosa  
cystica, Tetanie.

- Nephritis, akute, Hinter-  
lappenhormone 311.

— Tetanie im urämischen  
Stadium 195.

- thyreogene 43.

## Nephrose und Myxödem 133.



- Nephrosklerose mit Urämie 354, 359.  
 Nervenregbarkeit, Ionenverschiebung 213f.  
 Nervus facialis, CHVOSTEK-sches Zeichen und Facialisphänomen 181f.  
 — opticus 268.  
 — — Tumor 320f.  
 — recurrens, Schädigungen 95.  
 — ulnaris, Normalwerte bei Tetanieprüfung 180.  
 Neurohypophyse 265.  
 Neurokrinie 269f., 277.  
 Neurose, psychisch-vasomotorische 66.  
 — vasomotorische, Basedow, Differentialdiagnose 69.  
 — vegetative, Abgrenzung von Basedow 69f.  
 — — Adrenalinprobe, differentialdiagnostische 71.  
 — — Grundumsatz 71.  
 Nieren, Funktions-Störungen 311.  
 — Hypophysenhinterlappen-extrakte 290.  
 — Konzentrationsschwäche 294f.  
 — Myxödem 133.  
 Novadrenalin 397.  
 Nucleus supraopticus 267f.  
 — — Diabetes insipidus 291.  
 — — Wasserhaushalt, Regulationsstellen 293.  
 Nykturie 294, 296, 343, 366f.  
 Nystagmus, calorischer 183.  
 Obstipation, chronische, tetanische Symptome bei 199.  
 Ödem, chronisches 133.  
 — kardiales, Myxödem 133.  
 — neurotisches 133.  
 — renales, Myxödem 133.  
 Oestradiol 406.  
 Oestriol 406.  
 Oestron 406.  
 Oligurie 294, 296, 321f., 343.  
 Orasthin 331.  
 Orophysin 286.  
 Ostéoarthritis hypertrophiant pneumonique 346.  
 Osteodystrophia fibrosa 240.  
 Osteomalacie 252f., 254.  
 — Ostitis fibrosa 252.  
 — Tetanie 189.  
 Osteoporose, Akromegalie 299f., 307, 342f.  
 — CUSHINGSche Krankheit 299f., 307, 351, 352f., 358f.  
 — Epithelkörperchen, Hyperfunktion 307.  
 Ostitis deformans Paget 240, 252, 346.  
 Ostitis fibrosa cystica generalisata (v. RECKLINGHAUSEN):  
 — Adynamie, hochgradige 241.  
 — Ätiologie 247f.  
 — Alter 252.  
 — Anatomie, pathologische 245f.  
 — Appetitlosigkeit 241.  
 — Arteriosklerose 243.  
 — Beginn 241.  
 — Begriffsbestimmung 240.  
 — Behandlung 254f.  
 — — Arterienunterbindung 257.  
 — — Cysten 257.  
 — — medikamentöse 258.  
 — — Oligurie, postoperative 256.  
 — — operative, Nachbehandlung 257f.  
 — — — Nebenschilddrüsentumorexstirpation 249f., 254f., 256.  
 — — Röntgenbestrahlung 258.  
 — — Tetanie, postoperative 256.  
 — — Tumoren, braune 257.  
 — Bewegungsscheu 241, 250.  
 — Blutcalciumspiegel 242f., 249, 251, 257.  
 — Blutuntersuchungen 242f., 250.  
 — Calciumgehalt des Serums 242, 250.  
 — Calciumstoffwechsel 243, 251.  
 — Diagnose und Differentialdiagnose 252f.  
 — Druckempfindlichkeit 241, 252.  
 — Eiweißstoffwechsel 242.  
 — elektrische Erregbarkeit 243.  
 — endokriner Apparat 244, 248.  
 — Epithelkörperchen 241, 244, 248f., 250.  
 — — und Pathogenese 250.  
 — Epithelkörperchenextrakt, im Tierversuch 249.  
 — Epithelkörperchentumoren 241f., 244f., 247, 248f., 250, 254.  
 — Extremitäten, untere 241.  
 — Fettstoffwechsel 242.  
 — Frauen 244, 252.  
 — Frühsymptome 252.  
 — Gefäße 243.  
 — Geschichtliches 240.  
 — Grundumsatz 243.  
 Ostitis fibrosa cystica generalisata (v. RECKLINGHAUSEN):  
 — Harn 242f., 250.  
 — — Kalkausscheidung und Operationsindikation 256f.  
 — Hungerosteopathie 253.  
 — Hyperparathyreoidismus 249, 251f.  
 — Hypophyse 244, 248, 300, 307.  
 — Kalkbilanz 242f., 250.  
 — Knochen, Cysten des 241, 244f., 250f., 252, 257.  
 — Knochenatrophie, progressive 246.  
 — Knochendeformität 241.  
 — Knochenschmerzen 241.  
 — Kohlehydratstoffwechsel 242.  
 — Leibschmerzen 241.  
 — localisata 251.  
 — Lunge 245, 247, 250.  
 — Menstruation 244.  
 — metastatische Verkalkungen 245, 247, 250.  
 — Mineralstoffwechsel 242.  
 — Müdigkeit 250.  
 — Muskelschwäche 250.  
 — Myelome 253.  
 — Nebennieren, Hyperplasie 244, 248.  
 — Nieren, Kalkablagerungen 243.  
 — Osteomalacie 252f.  
 — Osteoporose 245, 250.  
 — Ostitis deformans Paget 240, 253.  
 — Parodontose 252.  
 — Pathogenese 247f.  
 — Phalangen, Endglieder 241.  
 — Phosphorgehalt 242, 250.  
 — Polyarthritis 251.  
 — Prognose 253f.  
 — progressive Fälle 241, 244, 252, 254.  
 — pseudoosteomalacische Symptome 254.  
 — Rachitis 253.  
 — Rezidive 250.  
 — Riesenzellentumoren 244f., 251f.  
 — Röntgenbild 244f., 250, 252.  
 — Sarkome 251, 254.  
 — Schädelkalotte, Perkussionsschall 241.  
 — Schilddrüsenvergrößerungen 244.  
 — Schlaflosigkeit 241.  
 — Schmerzen 241, 250, 252.  
 — Serunkalkwerte und Operationsindikation 256f.  
 — Skelet 241, 250f., 252, 254.  
 — Speichelfluß 250.

- Ostitis fibrosa cystica generalisata (v. RECKLINGHAUSEN):
- Spontanfrakturen 241, 252, 257.
  - Symptomatologie 240f.
  - Tumoren, braune 241, 246, 251, 254, 257.
  - Verlauf 253f.
  - Vorkommen 252.
- Ostitis fibrosa cystica localisata 251.
- Otosklerose, Tetanie 189.
- Ovar 405.
- Ovarialfunktion und Schilddrüse 129.
- Ovarialtumor 359.
- Diabetes insipidus 366.
- Ovarien, Basedow 46.
- Oxytocin 273, 275f., 308, 332.
- Darmmuskulatur 312.
- Pankreas 342.
- Akromegalie 284, 308.
  - Hypophysäre Krankheiten 307 f.
- Pankreasdiabetes, echter 284.
- Tier 282.
- Pankreatropes Hormon, Nachweis 326.
- Parabioseversuche 274.
- Paradentose, Nebenschilddrüse 252.
- Parangliome 402.
- Paraplegie, BASEDOWSche 32.
- Parasympathische Zentren, Hinterlappenextrakte 312.
- Parathyreogene Erkrankungen 173 f.
- Peristaltik, Förderung der 312.
- Perspiratio insensibilis 118.
- Phäochromocytome 402.
- Phlorizinglykosurie 50.
- Phlorizinreaktion 71.
- Phyone 328.
- Physormon 331.
- Pigmentationen 315.
- Pigmenthormone 273, 275.
- Produktion 265.
- Pigmentwanderung, Melanophorenhormon 315.
- Pinealome 392.
- Pitocin 331.
- Pitraphorin 332.
- Pitressin 331.
- Pitrowop 332.
- Pituglandol 332.
- Pituigan 332.
- Pituisan 332.
- Pituitarismus, basophiler 284, 310, 351.
- Pituitrin 331.
- Rückenmarksläsion 293.
- Platyrrhinée 155.
- Plethora, hypophysäre 351, 355.
- Plexus caroticus 267.
- Pluriglanduläre Insuffizienz 373.
- Mißbildung und Basedow 48, 55.
- Pneumonie, Bronchospasmus, tetanischer 177.
- Poliomyelitis, tetanische Anfälle 188.
- Polyarthrititis, ankylosierende Form 251.
- Ostitis fibrosa 251.
- Polycythämie 362.
- Polydipsie 294, 331.
- Polymyelitis anterior acuta 363.
- Polyurie 291 f., 294 f., 321 f., 331, 343, 362, 364, 366 f.
- Hypophysenläsion 261, 277.
- Poolisches Phänomen 178.
- „Portalsystem“, Gefäße des 266.
- Präbasedow 66.
- Prähormon 330.
- Prähypophen 329.
- Präphyson 282 f., 288, 329, 352.
- Präpitan 330.
- Pregnandiol 406.
- Pregnon 330.
- Preloban 329.
- Processus infundibularis, Hormonproduktion 264.
- Progesteron 333, 406, 408.
- Progynon 406.
- Prolactin 273, 304.
- Galaktorrhöe 315 f.
- Prolan 271 f., 330.
- Bildungsstätte 302.
  - Nebennierenrinden 305.
  - Zufuhr 301 f.
- Protrusio bulbi 9 f.
- Protrusobasedow 66.
- Pseudotetanie 224.
- Pubertät, Hormone, gonadotrope 302.
- Schilddrüse 53, 55.
- Pubertas praecox, Geschlechtsumschlag bei 415 f.
- — GROLLMANN, Theorie von 401.
  - — Interrenalismus 401.
  - — Teratome der Zirbeldrüse 390 f., 392.
- Querschatten, Diaphysen 135 f.
- Rachendachhypophyse 269, 345.
- Rachitis, Kretinismus, endemischer 162, 169.
- Myxödem 135, 141.
  - Ostitis fibrosa 253.
  - Säuglingstetanie 216.
- Rachitis, Tetanie 188 f.
- — infantile 202 f.
  - Zahnveränderungen 184.
- Radiumbestrahlung, Reaktionsfolgen 335.
- Reaktion, REID HUNTSche 70.
- RECKLINGHAUSENSche (Knochen-) Krankheit s. unter Ostitis fibrosa cystica generalisata.
- Krankheit, Chiasmagliome 337.
- Retinitis pigmentosa 315.
- Rhinitis, hypertrophische, bei Myxödem 118.
- Riesenwuchs 280 f., 348 f.
- Keimdrüsentätigkeit 261, 302.
  - Polyurie 261.
- Riesenzellentumoren 244 f., 251.
- RONA-TAKAHASHISCHE Gleichung 214.
- Rückenmarksdurchtrennung, Pituitrinwirkung 293.
- SAENGERSCHE Zeichen 16.
- Säuglingstetanie 176, 193, 200, 207.
- Säureproduktion, Hinterlappenextrakte 312 f.
- Salvarganinjektion, Überregbarkeitsscheinungen 204.
- SANDERSONSche Polster 44.
- Sauerstoffverbrauch, hypophysektomierte Tiere 304.
- Schaltstelle der Systeme 3.
- Schichtstar 184.
- Schilddrüse, Adenom, toxisches, Basedow, echter 64.
- — — regionäres Auftreten 67.
  - — — Trachealkompression 64.
  - Akromegalie 304, 342.
  - Angriffspunkt des Hormons 59 f.
  - Blutjodspiegel 58 f.
  - Eierstock 129.
  - experimentelle Entfernung 127 f.
  - Fettsucht nach Reduktion 51.
  - Geschwülste 129.
  - Gewebe, heterotopisches an der Zungenbasis 128.
  - Grundumsatz 69.
  - Herz, Einwirkung von Präparaten der 59.
  - Implantationsversuche 115.
  - Insuffizienz, temporäre neben Überfunktion 67.
  - Jodgehalt, normaler 59.

- Schilddrüse, Kastration 129.  
 — Klimakterium 53, 55.  
 — Kolloid-Produktion 57.  
 — konstitutionelle Belastung 54.  
 — kropfig entartete, Exstirpation 128.  
 — neuropathische Veranlagung 54.  
 — Präparate, Verfütterung von 34, 70.  
 — psychische Einflüsse auf 53.  
 — Pubertät, Schwellungen der 53, 55.  
 — Sekret, chemische Struktur 52.  
 — — wirksames 56 f.  
 — Störungen 303 f.  
 — Tetanie bei Erkrankung der 193 f.  
 — Theorie der BASEDOWschen Krankheit 48 f., 52 f.  
 — Totalexstirpation 91.  
 — toxische Wirkung des Hormons 47.  
 — vegetatives Nervensystem 53, 57.  
 — Vergrößerung, Grade 6.  
 — s. auch unter BASEDOWscher Krankheit, Hyperthyreoidismus, Myxödem, Thyreoaplasie u. f.
- SCHLESINGERSCHES Beinphänomen 178 f.  
 Schreckbasedow 53 f.  
 SCHULTZESCHES Phänomen 181.  
 — Zungenphänomen 183.  
 Schußverletzungen 336.  
 Schusterkrampf 195.  
 Schwachsinn, kretinischer 160.  
 Schwangerenharnhormon 329 f.  
 Schwangerschaft, Tetanie 197 f.  
 Schwangerschaftsniere 311.  
 Sehnervenatrophie 334.  
 Sella turcica 262 f.  
 — — Anomalien 318.  
 — — Aufnahmetechnik, röntgenologische 316 f.  
 — — Proc. clin. ant. 318.  
 — — — post. und Tumor 318.  
 — — Profillfläche und hypophysäre Unterfunktion 317.  
 — — Veränderungen 316 f.  
 — — Verkalkungen 340.  
 Sellaboden, Tumor, Formen des bei Tumor 318 f.  
 Seminome 414.  
 Serum, Hinterlappen-Extraktwirkung auf 299.
- Sexualhormone 275, 405, 407 f.  
 — männliche Prägangsstoffe 405 f.  
 — Produktion 301.  
 — weibliche Prägangsstoffe 406 f.  
 — Wirkungen 408.  
 Sexualzentrum 278.  
 Shock, hypoglykämischer 4, 282.  
 SIMMONDSSCHE Krankheit 368 f.  
 — abdominelle Symptome 370.  
 — Abmagerung 368 f., 370.  
 — ADDISONsche Krankheit 300, 306, 369, 373.  
 — Alter 368.  
 — Appetitlosigkeit 368, 370.  
 — Behandlung 373.  
 — — Hinterlappenhormone 331.  
 — — Nebennierenrindenpräparate 333.  
 — — Schwangerenharnpräparate 330.  
 — — mit Vorderlappenpräparaten 328.  
 — Blutbild 313 f., 370.  
 — Blutdruck 310, 322, 331, 369.  
 — Blutungen 371.  
 — Diabetes insipidus 366.  
 — Diagnose 4.  
 — — und Differentialdiagnose 372 f.  
 — Dystrophia adiposo-genitalis 361.  
 — Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 298.  
 — Embolien 371.  
 — endokrines System 372.  
 — epileptische Anfälle 371.  
 — Erbfaktoren 368.  
 — Frauen 368.  
 — genitale Dysfunktion 372.  
 — Genitalstörungen 369.  
 — Gravidität 371.  
 — Grundumsatz 369 f.  
 — Haare, Diagnose 370.  
 — Harn 303, 370.  
 — — Hypophysenhormone im 371.  
 — Harnsäureausscheidung 298.  
 — Haupthaar, Ausfall 315.  
 — Hautbeschaffenheit, Diagnose 368, 370.  
 — Hautpigmentation 369.  
 — Heilungszeit 329 f.  
 — Herz 311, 369.  
 — hypoglykämische Zustände 308.  
 — Hypophyse, Funktion verminderter 303.  
 — — Implantation 327.
- SIMMONDSSCHE Krankheit:  
 — Hypophysenhinterlappenextrakte 296.  
 — Hypophysenvorderlappen, Unterfunktion 372.  
 — — Zerstörung 371.  
 — Hysterie, Diagnose 370 f.  
 — Keimdrüsentätigkeit 261, 302.  
 — Körpertemperatur 369.  
 — Kohlehydratstoffwechsel 369.  
 — Koliken 312.  
 — komatöse Zustände 369.  
 — luische Prozesse 336.  
 — Magen, Tonus 312.  
 — Magersucht 286.  
 — — postpuerale 372.  
 — Nägel, Brüchigkeit 315.  
 — — Diagnose 370.  
 — Nebennierenrinde, Atrophie 310.  
 — — Insuffizienz 369.  
 — Nykturie 296.  
 — Ohnmachtsanfälle 310, 369.  
 — Oligurie 296.  
 — Peristaltik 370.  
 — Pigmentationen, vermehrte 315.  
 — Polyurie 261.  
 — Prognose 372.  
 — psychische Änderungen 370.  
 — Pulsfrequenz 369.  
 — Rindenzone, Atrophie 306.  
 — Säureproduktion 313.  
 — Schlaf 370.  
 — Schmerzen 370.  
 — Schwindel 369.  
 — Sella turcica, Röntgenaufnahme 371.  
 — subjektive Empfindungen 370.  
 — thrombotische Prozesse 336.  
 — Traumen 336, 371.  
 — Tumoren 371.  
 — Verlauf 372.  
 — Wachstumshormon 369.  
 — Wachstumsstörungen 281.  
 — Zähne, Diagnose 370.  
 — Zwischenhirn 372.
- Sinus cavernosus 262, 266.  
 Sklerodaktylie, Sklerodermie 348.  
 Sklerodermie, Myxödem 133.  
 Späteklampsie 176.  
 — tetanieartige 225.  
 Späteunchoidismus 412.  
 Spätrachitis, Knochenstruktur 135.  
 Spätepilepsie, tetanische Symptome 189.  
 Spasmophilie 201, 224.  
 Speicheldrüsen 312.



- Splanchnomegalie 278, 306, 310 f., 314, 342 f.  
 Splanchnomikrie 311.  
 Starbildung, Tetanie 184.  
 Status thymico-lymphaticus 56, 400, 421.  
 Stauungspapille, Hypophysentumor 321.  
 STEINACHSche Verjüngungstheorie 404, 409.  
 STELLWAGSches Symptom 14f.  
 Stickstoffausscheidung, hypophysenlose Tiere 297.  
 Stigmatisierte, vegetativ, Blutjodspiegel 70.  
 — — B-Typen 66.  
 Stimmritzenkrampf 200 f.  
 STINTZINGSche Normalelektrode 180.  
 Stoffwechsel, endokrine Drüsen, Dysfunktion 321.  
 — Korrelationen, Hormone 271 f., 274.  
 — Regulationsstörungen 278 f., 281 f.  
 Strabismus 315.  
 Striae 314.  
 — distensae 351, 353 f., 359.  
 Struma 6 f.  
 — basedowiana 44, 64.  
 — basedowifcata 44, 64, 67.  
 — diffusa parenchymatosa vasculosa 64.  
 — hypertrophisch-hyperthoische 57.  
 — Lage 7.  
 — maligna 193.  
 — nodosa 64.  
 — sehr große 7.  
 — teleangiectodes 8.  
 — toxische 59.  
 — vasculosa 8 f.  
 — s. auch unter BASEDOWSche Krankheit, Schilddrüse.  
 Strumageräusch, arterielles 9.  
 Strumaoperation, Tetanie nach 131, 184.  
 Stupor, postepileptischer 225.  
 „Sudanophobe Zone“ 304 f.  
 Superacidität 313.  
 Sutocrescin 330.  
 Sympathicusreizung, Hormonausscheidung, gonadotrope 267.  
 Sympathicusresektion 96.  
 Synprolan 302.  
 Syntropie 162.  
 Syringomyelie, Akromegalie 346.  
 — tetanische Anfälle 188.  
 Tabakabusus, Basedow, Differentialdiagnose 69.  
 Tabes, Basedow 43.  
 Tachykardie 17f., 21, 65, 67, 69.  
 — Digitalisbehandlung 69.  
 Taubstummheit, Kretinismus 159, 165 f., 167 f.  
 Teratoblastome 414.  
 Teratome, Pubertas praecox 392.  
 — Röntgenbestrahlung 334.  
 Testikelhormon 405.  
 Testosteron 405 f.  
 Tetanie 173 f.  
 — Abmagerung 186.  
 — Acusticusphänomen 183.  
 — Ätiologie 191 f.  
 — akute 177, 221 f.  
 — — TROUSSEAU'Sches Zeichen 223.  
 — Alkalizufuhr 215.  
 — Alkalose 204, 215 f., 217 f.  
 — Alkalosetheorie 200.  
 — Amine, proteinogene 186.  
 — Ammoniakausscheidung 186.  
 — Anatomie, pathologische 189 f.  
 — Anfall, Vorboten 174.  
 — angiospastische Erscheinungen 177.  
 — anodische Übererregbarkeit 180.  
 — Apnoe 201 f.  
 — — expiratorische 175.  
 — Arbeit, körperliche 183.  
 — Arbeitertetanie 175, 195 f., 197.  
 — — Verlauf und Prognose 222.  
 — Armmuskulatur, Spasmen 178.  
 — ASCHNERSches Zeichen 224.  
 — Atemtypus, Veränderung 177.  
 — Atemzentrum, Übererregbarkeit 175.  
 — Atmung 176 f.  
 — Atmungstetanie 203 f.  
 — Augenmuskulatur, Krämpfe 177.  
 — auslösende Momente 178.  
 — — Alkalose 215 f., 218.  
 — — Beruf 195.  
 — — Calcium, Entionisierung 217.  
 — — Ernährung 202.  
 — — intestinale Störungen 199.  
 — — Jahreszeiten 195.  
 — — Vergiftungen 194.  
 — Azidose 216 f.  
 — BASEDOWSche Krankheit 43, 188, 193.  
 — Begriffsbestimmung 174.  
 — Behandlung 225 f.  
 Tetanie, Behandlung:  
 — Ammoniumphosphat 216, 226.  
 — A.T. 10 228 f.  
 — Bestrahlung, ultraviolette 229 f.  
 — Calcinosefaktor 228.  
 — Calciumpräparate 225 f., 227, 230.  
 — chirurgische 229.  
 — Chloralhydrat 226, 230.  
 — COLLIP-Hormon 227, 230.  
 — diätetische 225, 230, 231.  
 — Hämokrinin 225.  
 — Höhensonne 229 f.  
 — Hormontherapie 227.  
 — hydrotherapeutische Maßnahmen 225.  
 — Kinder 229 f.  
 — Lebertran 230.  
 — Luminal 226, 230.  
 — Magnesium 226, 230.  
 — Milch mit Salzsäure versetzt 230.  
 — Parathormon 227.  
 — Paratotal 227.  
 — Salmiak 216, 226, 230.  
 — Salzsäure 216.  
 — Schwangerschaftsunterbrechung 229.  
 — Strontium 226, 230.  
 — Urethan 226, 230.  
 — Vigantol 230.  
 — Vitamin D 228, 230.  
 Tetanie, Beinphänomen (H. SCHLESINGER) 178 f.  
 — Bewußtsein, Verlust 185, 225.  
 — Bleiintoxikation 194.  
 Tetanie, Blut:  
 — Acidität 216.  
 — Alkalose des 204.  
 — Calcium 187, 209 f., 211, 227 f., 229.  
 — — ionisiertes 214, 216 f.  
 — Eindickung 199.  
 — Guanidin 205, 209.  
 — Kaliumgehalt 188, 205, 213.  
 — Kohlensäurespannung 215.  
 — Magnesiumgehalt 188.  
 — Natriumgehalt 188.  
 — Phosphate 213.  
 — Phosphationenkonzentration 214.  
 — Phosphorspiegel 187 f., 205.  
 — proteinogene Amine 186.  
 — Reaktion 205.  
 — toxische Substanzen 207 f.  
 — Wasserstoffionenkonzentration 188, 214 f.  
 Tetanie, Blutbild, Veränderungen 186 f., 188.  
 — Blutzucker 186.  
 — Bronchotetanie 177.

- Tetanie, Ca-Ionen, Verminderung 200.
- Calcium und Guanidintoxikose 210.
  - Calciumstoffwechsel 209, 211, 212 f., 218.
  - Callusbildung, fehlerhafte 205.
  - Carpopedalspasmen 175, 177, 200 f., 225.
  - nach Cholera 194.
  - Chorea, akute 188.
  - Chronaxiewerte 181.
  - chronisch exazerbierende 222.
  - chronische, Diagnose 223.
  - CHVOSTEKSKES Zeichen 181 f., 195.
  - Corticalstar 184.
  - bei Darmkrankheiten 199 f., 222.
  - Dauer der Krämpfe 178.
  - Daumenballen, Diagnose 224.
  - Dekubitalgeschwüre durch Daumendruck 174.
  - Dermatosen 185.
  - Diagnose, CHVOSTEKSKES Zeichen 182.
  - — und Differentialdiagnose 223 f.
  - Diarrhöen 177.
  - Diathese, latente 221.
  - Dimethylguanidin 209, 212.
  - Dimethylguanidintoxikose 175, 183.
  - Druck, Krampfauslösung durch 178 f.
  - Durchblutungsversuche, MCCALLUM 220.
  - Dyspnoe 177.
  - Eclampsia infantum 175.
  - Eiweißstoffwechsel 186.
  - Eklampsie 200 f., 225.
  - elektrische Übererregbarkeit 180.
  - Elektrolytgleichgewicht, Störung 218.
  - elektromyographische Untersuchung 179.
  - Encephalitis epidemica 204.
  - — lethargica 203.
  - endemische 193, 196 f.
  - — bei Kropfträgern 193.
  - und endemischer Kretinismus 158.
  - endokrine Drüsen, Funktionsstörungen 188.
  - Epidemien 182.
  - Diagnose 223.
  - Epilepsie 175 f., 224 f.
  - Epithelkörperchen, anatomische Befunde 189.
- Tetanie, Epithelkörperchen, Calciumstoffwechsel 212 f.
- — Funktion 207.
  - Epithelkörperchenblutung bei Kindern 189 f., 191.
  - Epithelkörpercheninsuffizienz 197.
  - — Magentetanie 219.
  - — und Maternitätstetanie 198.
  - — Pathogenese 204 f., 207.
  - — und postoperative 192.
  - Epithelkörperchentransplantation 229.
  - nach Epithelkörperchentumor-Exstirpation 256.
  - Erbrechen 199 f., 215.
  - ERBSCHES Phänomen 180 f., 195.
  - Ergotinvergiftung 196.
  - Ermüdbarkeit 183.
  - Ernährung 225, 230 f., Erregungsreaktion 181.
  - experimentelle, akute 204.
  - — chronische 205.
  - — latente 205.
  - Facialisphänomen 182.
  - faradische Erregbarkeit 181.
  - fasciculäre Muskelzuckungen 175, 220.
  - Faustöffnung 178.
  - Fettstoffwechsel 186.
  - Fingernägel 185.
  - Fischmaulstellung 175.
  - Fleischnahrung bei parathyreopriven Tieren 211.
  - Formen 191.
  - Gähnkrämpfe 175.
  - galvanische Übererregbarkeit 223.
  - Gang 183.
  - gastrische, Pathogenese 207.
  - gastrointestinale Störungen 199 f.
  - Gedächtnis 185.
  - Gehörsempfindung 183.
  - Geschichtliches 173 f.
  - Geschmacksempfindung 183.
  - Gesichtsmuskulatur, Krampf 179.
  - — (Tetaniegesicht) 175.
  - Gewichtsabnahme 186.
  - Glottiskrampf 175.
  - Glottisschluß 201.
  - Gravidität 197.
  - Graviditätstetanie 184.
  - Grundumsatz 186.
  - Guanidin 208 f., 210, 221.
  - Guanidintetanie 186 f.
  - Guanidintheorie 207 f.
- Tetanie, Guanidinvergiftung und alkalotische Umstimmung 218.
- — Calciummedikation 210.
  - — histologische Veränderungen 210.
  - Guanidinwirkung, Beeinflussung durch Epithelkörperchenhormon 212.
  - Haare 185.
  - Häufigkeit 193.
  - Halbseitentetanie, elektrische Erregbarkeit 181.
  - halluzinatorische Verwirrheitszustände 185.
  - Hampelmannphänomen 181.
  - Handarbeiter 195.
  - Handknöchel, Druck auf 179.
  - Harn, Calciumausscheidung 216.
  - — Guanidin 205, 209.
  - — Kreatinausscheidung 212.
  - — proteinogene Amine 186.
  - — Säureausscheidung 217 f.
  - Harnbefunde 186 f.
  - Haut, trophische Störungen 185.
  - Heilungsaussichten 223.
  - Hemitetanie 176, 221.
  - Herzgefäßsystem 177.
  - HOFFMANNSCHE Zeichen 183.
  - Hypercalcämie 206, 227 f.
  - Hyperglobulie 199.
  - Hyperventilation 203 f.
  - — Alkalose 215.
  - — Pathogenese 207.
  - Hypocalcämie 213.
  - Hysterie 204.
  - — TROUSSEAU'SCHES Phänomen 224.
  - — idiomuskulärer Wulst 182.
  - — idiopathische 186, 195 f., 197, 199, 206.
  - — Symptome 196, 199.
  - infantile s. unter Tetanie, Kinder.
  - Infektionen und Intoxikationen 194 f.
  - Inspirationsmuskeln, Krampf 176.
  - Intentionenkrämpfe 178, 222.
  - Ionenwirkung, physiologische 213 f.
  - jahreszeitliche Gebundenheit 194 f., 202.
  - Kältereize 179.
  - Kaliumgehalt 188.
  - Kaliumionen 214.

- Tetanie, Kaliumsalze, tetanigene Wirkung 211.
- Kalkstoffwechsel, Störungen 187, 205, 212f.
- Kataraktbildung 184.
- kathodische Übererregbarkeit 180.
- Kinder 200f., 202f.
- Behandlung 229f.
- — Hyperphosphatämie 213.
- — Kehlkopfmuskulatur, Krämpfe 175.
- — Todesfall, plötzlicher 177.
- — Übererregbarkeit 182.
- — Verlauf und Prognose 222.
- klonische Zuckungen 201.
- Kniegelenk, Streckkrämpfe 178.
- Körpertemperatur 177f.
- Kohlehydratstoffwechsel 186.
- Koma 199.
- Kontrakturstellungen, charakteristische 174.
- Krämpfe, klonische 201, 220.
- — tonische 174, 178, 220.
- Krampfanfälle, Verlauf der 176, 178.
- Kreatin 208f., 212.
- Kropfträger, degenerierte 188.
- Kuhmilchnahrung 202.
- Laryngospasmus 175, 196, 200f.
- — Behandlung 230.
- latente 178, 181, 205, 221f.
- — CHVOSTEKsches Phänomen 193, 223.
- — Exacerbationen 184.
- Lidkrämpfe 175.
- Linsentrübungen 184.
- Lustsches Zeichen 182.
- Männer, Häufigkeit 195.
- Magen-Darmtrakt 177.
- bei Magenkrankheiten 199f.
- Magentetanie, Behandlung, chirurgische 229.
- — Blut, Gesamtkalkgehalt 215f.
- — Verlauf und Prognose 219, 222.
- manifeste 221.
- Masseterenkrämpfe 175.
- Maternitätstetanie 197f., 206.
- Mehlernahrung 202.
- Menstruation 198.
- Methylguanidin 208f.
- Milchkost 211.
- Tetanie, Mineralstoffwechsel 187f., 212f.
- Mortalität 193, 199.
- motorische Nerven, elektrische Übererregbarkeit 180.
- — — mechanische Übererregbarkeit 181.
- — — Übererregbarkeit, reflektorische 179.
- Musculus quadriceps femoris 182.
- Muskelerregbarkeit, direkte mechanische 182.
- Muskelkraft, herabgesetzte 183.
- Muskelmüdigkeit 183.
- myotonische Reaktionen 178, 183.
- myxödematöse Symptome 188.
- Nägel 185.
- Nebenschilddrüsen, Exstirpation 204.
- — s. auch unter Tetanie, Epithelkörperchen und Parathyreoideae
- Nebenschilddrüsenhormon 206, 212.
- Nephritistetanie 195.
- Nervensystem, Übererregbarkeit 176, 178, 213f.
- Nervus acusticus 183.
- — facialis, Phänomen, Diagnose 223.
- — — Zuckungsphänomene im Gebiete des 181f.
- — radialis, Beklopfung 182.
- — trigeminus, Beklopfung 183.
- — ulnaris, Reizung 182.
- — vestibularis 183.
- Nucleus motorius tegmenti, Eddinger 220.
- Nystagmus, calorischer 183.
- Obstipation, spastische 177.
- Ödeme 177.
- Öffnungszuckungen, Erniedrigung der Reizschwelle 180.
- örtliche Gebundenheit 194f., 196, 202.
- Oesophagismus 177.
- operative Eingriffe, vorübergehende tetanische Symptome nach 195.
- organische Nervenleiden, Kombination mit 188.
- Osteomalacie 189.
- Otosklerose 189.
- Parathyreoidhormon 206.
- Tetanie, parathyreooprive 96, 175f., 183f., 185f., 187, 192f., 202, 204f., 206, 211.
- — Tiere, fleischfreie Kost 211.
- Parenchymblutungen während der Geburt 206.
- Pathogenese 204f., 207f.
- — Calciumstoffwechseltheorie 212, 218.
- — Guanidintheorie 212.
- — Zusammenfassung 219.
- periphere Nervenstämmen, Durchschneidung 179.
- Pfötchenstellung 174.
- Phosphatgemische 215.
- Phosphatstauung 213, 217.
- Phosphor 187.
- Phosphorstoffwechsel 213.
- Polyglobulie 186.
- Poolsches Phänomen 178.
- postoperative 192f., 202, 204f., 206, 256.
- — Stoffwechsel 205.
- — Verlauf und Prognose 222.
- Prognose 222f.
- Pseudobulbärparalyse 188.
- Pseudotetanie 224.
- Psyche 185.
- psychogene Krankheitserscheinungen 224.
- Pupillenreaktion 177.
- Pyloruskrämpfe 177.
- Rachitis und infantile 202f.
- — in Kombination 188f.
- — und Säuglingstetanie 216.
- Reflexerregbarkeit, zentrale 179.
- Reizbarkeit und Unruhe 185.
- Respirationsapparat 177.
- respiratorische Noxen 202.
- Rheobase 181.
- Säuglingstetanie 176, 193, 207.
- — Kalisalze bei 215.
- Säurebasengleichgewicht 204, 215f., 217f.
- Salyrganinjektionen, Übererregbarkeitsercheinungen durch 204.
- Schichtstar 184.
- Schilddrüse 188, 192.
- Schilddrüsenkrankungen 193f.
- Schlafbedürfnis 185.
- SCHLESINGERSches Beinphänomen 178.
- Schmelzhypoplasien 185.
- Schmerzen bei Krämpfen 176.



- Tetanie, SCHULTZESCHES Phänomen 181.  
 — — Zungenphänomen 183.  
 — Schwankungen 181.  
 — Schweißausbrüche 177.  
 — seelische Erkrankungen 185.  
 — Sehnenreflexe 183.  
 — sensible Nerven, Übererregbarkeit 183.  
 — Serum, Ca-Gehalt 187.  
 — — Ca-Ionenkonzentration 205.  
 — — Gesamtkalkgehalt 205, 216.  
 — Sinnesnerven, galvanischer Strom 183.  
 — Spätekklampsie 176.  
 — Spätepilepsie, tetanieartige 225.  
 — Spätrachitis 189.  
 — Spasmophilie 201, 224.  
 — spinale Zentren, Übererregbarkeit 179.  
 — Starbildung 184.  
 — Stimmritzenkrämpfe 175, 196, 200f., 230.  
 — Streckkrämpfe, Schmerzen 179.  
 — Strumaoperation 184.  
 — Strumektomie, tetanische Zeichen nach 131, 192.  
 — Symptom, konstantes 180.  
 — Symptomatologie 174f.  
 — Symptome, Lokalisation 219.  
 — Tetaniegesicht 175.  
 — Tetaniegift 207f.  
 — tetanoide Zustände 221.  
 — Tetanus apnoicus 176, 200.  
 — — Differentialdiagnose 224.  
 — Tierversuche 204f.  
 — Tod 222.  
 — — plötzlicher von Kindern 177.  
 — traumatische 193.  
 — tropische Störungen 183, 196, 205.  
 — TROUSSEAU'SCHES Zeichen 178f., 181, 195.  
 — Tuberkulose 194.  
 — Typhusepidemie 194.  
 — Übererregbarkeit, peripherer Ursprung 219.  
 — Überventilationstetanie 207.  
 — Urinphosphor 187.  
 — Uteruskontraktionen 198.  
 — vegetatives Nervensystem 176.  
 — Vergiftungen 195.  
 — Verlauf 221f.  
 — Wärmeregulation 177.  
 — Wärmereize 179.
- Tetanie, Wasserstoffionenkonzentration 188.  
 — Zahnveränderungen 184f., 205, 213, 218.  
 — Zentralnervensystem 191.  
 — Zittern 220.  
 — Zucker, Assimilationsgrenze 186.  
 — Zunge 178.  
 — Zungenphänomen, SCHULTZESCHES 183.  
 — Zwerchfellkrämpfe 175, 178, 201.
- Tetanus apnoicus 176, 200.  
 — Theelin 406.  
 — Thymol, Jodbasedow 63.  
 — Thymome 421.  
 — Thymus, Akromegalie 308, 342.  
 — — Anatomie 419.  
 — — Atemwege, Kompression 421.  
 — — Basedow 31, 42 f., 44, 55 f., 421.  
 — — Bestrahlung 90.  
 — — Carcinom und CUSHINGSCHE Krankheit 356 f., 359.  
 — — Ektomie, Folgen 420.  
 — — Funktion 271, 419 f., 421.  
 — — Größenverhältnisse 419.  
 — — HASSALLSCHE Körperchen 419, 421.  
 — — Hyperplasie 421.  
 — — Hypophyse 308.  
 — — Implantation 56.  
 — — Involution, akzidentelle 419 f.  
 — — Kalkstoffwechsel 420.  
 — — Keimdrüsenentwicklung 420.  
 — — Myasthenia gravis pseudo-paralytica 421.  
 — — Phosphorstoffwechsel 420.  
 — — Recurrenslähmung 421.  
 — — Status thymico-lymphaticus 421.  
 — — Tumor, Diagnose 421.  
 — — Röntgenbestrahlung 421.  
 — — Tumoren 308, 421.  
 — — Vitamin A 420.  
 — — Wachstumsstörung 280.  
 — Thyreoaplasie, embryonale Anlage 141.  
 — — Gefäßveränderungen 121.  
 — — kongenitale, Kretinismus, endemischer 165.  
 — — Verlaufsformen 142.  
 — — Vorkommen 116.
- Thyreogene Erkrankungen 5f.  
 — — Störungen, Eiweißwirkung 298.  
 — Thyreoidinbasedow 63.  
 — Thyreoidismus climacterius 55.
- Thyreoidismus, Dysthyreose 64.  
 — Thyreoiditis 62.  
 — — chronische, Myxödem 129.  
 — — infektiöse 52.  
 — Thyreoprive Äquivalente 131.  
 — Thyreotoxikose, Jodbehandlung 81, 93 f.  
 — — primäre 65.  
 — — sekundäre 65.  
 — Thyreotoxikosen, s. auch unter BASEDOWSCHE Krankheit, Schilddrüse.  
 — Thyreotropes Hormon 53, 272, 325.  
 — Thyroxin 59 f., 303, 305.  
 — — Chemie 57 f.  
 — — Dijodtyrosin 60.  
 — — Formel 57.  
 — — und Vitamin 61.  
 — — Wirkung, periphere 60.  
 — Tonephin 332.  
 — Tonitrin 332.  
 — Torpor 159 f.  
 — Toxic adenoma 64.  
 — — goiter 64.  
 — Trachealstenose 66.  
 — Traumen 336.  
 — TROUSSEAU'SCHES Zeichen 178 f., 180 f., 195.  
 — Tryptophan 57.  
 — — Entziehung 76.  
 — Tuberculum sellae, Formveränderungen 318 f.  
 — Tuberkulose, ADDISONSCHE Krankheit 400.  
 — — BASEDOWSCHE Krankheit 25, 61, 69.  
 — — Hypophysenvorderlappen-336.  
 — — Schilddrüse bei chronischer 129.  
 — — tetanische Erscheinungen 194.  
 — Türkensattel, s. Sella turcica.  
 — Tumor, Arten, Häufigkeitsstatistik 337.  
 — — brauner 241, 246, 251, 254, 257.  
 — — Chiasma opticum, Hypophyse 320.  
 — — cystischer, Punktion 335.  
 — — Röntgenbestrahlung 334.  
 — — Epiphyse 391 f.  
 — — ERDHEIMSCHE, Behandlung 334 f.  
 — — Symptome, allgemeine 337.  
 — — Fettsucht 288.  
 — — Gesichtsfeldausfälle 321.  
 — — hypophysärer 336 f.  
 — — Diagnose 321.  
 — — Kopfschmerz 337.  
 — — Menstruationsstörung 337.

- Tumor, hypophysärer Metastase, Diabetes insipidus 336.  
 — — Radiumbehandlung 335.  
 — — Röntgentherapie 333 f.  
 — — Röntgenuntersuchung 316, 337.  
 — — Schlaf 337.  
 — — SIMMONDSSche Krankheit 371.  
 — — Wärmeregulation 337.  
 — — intrasellärer 337 f., 340.  
 — — Keimdrüsen, Hypergenitalismus bei 414 f., 416.  
 — — parasellärer 318, 340.  
 — — präsellärer 340.  
 — — retrosellärer 340.  
 — — Schädelgrube, mittlere 320.  
 — — — Keimdrüsen bei 337.  
 — — suprasellärer 340.  
 — — Zwischenhirn, Hormontherapie 331.  
 Typhusepidemie, Tetanie 194.  
 Tyramin 396.  
 Tyroneorman 79.  
  
 Ultrafiltration 282 f., 285.  
 Urämie 354, 359.  
 — basophile Zellen 309.  
 — Lumbalpunktion 311.  
 Urticaria 185.  
  
 Vasoligatur 409.  
 Vasomotoriker und Myxödematöse 117.  
 Vasopressin 273, 275 f., 332.  
 — blutdrucksteigernde Wirkung 309 f.  
 — Darmmuskulatur 312.  
 — Immunisierung 308.  
 Vasopressinfraktion 289.  
 Vegetativ Stigmatisierte, Blutjodspiegel 70.  
 — — B-Typen 66.  
 Ventrikel 3. 265 f., 267, 269 f.  
 Verjüngung, Problem der 406.  
 Verkalkungen, Sellagegend 340.  
 Verknöcherungsprozeß 280.  
 Vesiculardrüsentest 405 f.  
 Vierhügelgegend, Erscheinungen nach Durchschneidung der 46.  
 Vitamin A 57 f., 85.  
 — — Thymus 420.  
 — — Thyroxin 61.  
  
 Vorderlappen 263.  
 — — Hormone 271 f., 275 f.  
 — — s. auch unter Hypophyse.  
 Vorderlappengesamtextrikte 282.  
 Vorderlappenpräparate, Therapie mit 327 f.  
  
 Wachstumsalter, Hormonstörungen 280.  
 Wachstumshormon 271 f., 278.  
 — — Bildung 276.  
 — — Fermente des Magens 328.  
 — — Gewinnung 278.  
 — — Mesoderm 281.  
 — — Nachweis 323 f.  
 — — therapeutische Versuche 328.  
 — — Wirkungsmechanismus 278, 280.  
 Wachstumsstörungen 278 f., 280 f.  
 — — Behandlung, parenterale 329.  
 — — Heilungsdauer 329 f.  
 Wasserhaushalt, Störungen 288 f., 343.  
 — — latente 296 f.  
 — — Zentren, nervöse 293.  
 Wasserversuch 322.  
  
 Zahnsystem, Störungen 316.  
 Zellarten, Hypophyse 263.  
 — — Hypophysenvorderlappen 336.  
 Zellen, basophile 309.  
 — — eosinophile, Wachstumshormone 276.  
 Zellgeschlechtlichkeit 411.  
 Zellvermehrung, basophile 356.  
 Zirbeldrüse, endokrine Funktion 271.  
 — — Krankheiten 389 f.  
 — — Störungen 308.  
 Zirkeltumoren 392.  
 — — Hypergenitalismus 414 f., 416.  
 Zona fasciculata, corticotropes Hormon 305.  
 Zuckungskurven, Tetanie 180.  
 Zungenbasis, heterotopisches Schilddrüsen Gewebe 128.  
 Zungenphänomen, SCHULZESches 183.  
 Zwerchfellkrämpfe 175, 178.  
 Zwergwuchs 280 f.  
 — — athyreotischer 140.  
  
 Zwergwuchs, Behandlung 328.  
 — — Craniopharyngiome 337.  
 — — Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 298.  
 — — Epiphysenfugen 299.  
 — — erblicher der Maus 280.  
 — — Hautbeschaffenheit 314.  
 — — hypophysärer 168 f., 349 f.  
 — — — Ätiologie 350.  
 — — — Anatomie, pathologische 350.  
 — — — Behandlung 351.  
 — — — Diagnose 351.  
 — — — Dystrophia adiposogenitalis 362.  
 — — — Kretinismus, endemischer 168.  
 — — — Prognose 350.  
 — — — Symptomatologie 349 f.  
 — — — Verlauf 350.  
 — — Hypophyse, Funktionszustand, verminderter 303.  
 — — Hypotonie 310.  
 — — Keimdrüsenstörungen 261, 302.  
 — — klinische Befunde 284.  
 — — Knorpelzonen 299.  
 — — kretinischer und kretinöser 167.  
 — — Kropf 154.  
 — — luische Prozesse 336.  
 — — myxödematöser 350.  
 — — Nebennieren-Rindenzone, Atrophie 306.  
 — — Polyurie 261.  
 — — rachitischer 169.  
 Zwischenhirn und Hypophyse 266 f.  
 — — Kolloidbildung 269 f.  
 — — Melanophorenhormonausschüttung 268.  
 — — Tumoren, Hormontherapie 331.  
 Zwischenhirnzentren, Hypophyse, Wechselwirkungen zwischen 277 f.  
 — — Sexualentwicklung 392.  
 Zwischenlappen, Anatomie 264 f.  
 — — Hormone 273 f.  
 Zwischenzellen, LEIDIGSche 404 f., 409.  
 Zwitter, Entstehungsfaktoren 410, 415.  
 — — GOLDSCHMIDTSche Lehre 410.  
 — — Hypergenitalismus 416.  
 Zwitterstoffe 408.  
 Zygotische Geschlechtlichkeit 409 f.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.



**Pathologische Anatomie und Histologie der Drüsen mit innerer Sekretion.** (Bildet Band VIII vom „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“.) Mit 358 zum Teil farbigen Abbildungen. XII,

1147 Seiten. 1926.

RM 148.50, gebunden RM 151.20

Inhaltsübersicht: Schilddrüse. Von Professor Dr. C. Wegelin = Bern. — Die Epithelkörperchen. Von Professor Dr. G. Herxheimer = Wiesbaden. — Die Glandula pinealis (Corpus pineale). Von Professor Dr. W. Berblinger = Jena. — Pathologie des Thymus. Von Professor Dr. A. Schmincke = Tübingen. — Die Hypophyse. Von Professor Dr. E. J. Kraus = Prag. — Die Nebenniere und das chromaffine System (Paraganglien, Steißdrüse, Karotisdrüse). Von Professor Dr. A. Dietrich = Köln und Professor Dr. H. Siegmund = Köln.

---

**Die Erkrankungen der Blutdrüsen.** Von Professor Dr. **Wilhelm Falta**,

Wien. Zweite, vollkommen umgearbeitete Auflage. Mit 107 Abbildungen. VII, 568 Seiten. 1928.

RM 37.80

**Morbus Basedowi und die Hyperthyreosen.** Von Dr. **F. Chvostek**,

Professor der Internen Medizin an der Universität Wien. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin“, Spezieller Teil.) XVI, 447 Seiten. 1917.

RM 14.40

**Das Myxödem und der endemische Kretinismus.** Von Pro-

fessor Dr. **E. Gamper**, Innsbruck, und Privatdozent Dr. **H. Scharfetter**, Innsbruck. (Aus Band X vom „Handbuch der Geisteskrankheiten“.) Gesamtumfang des Bandes: VII, 374 Seiten, mit 64 Abbildungen. 1928. Gesamtpreis: RM 32.40, gebunden RM 34.56

---

**Der endemische Kretinismus.** Von Professor Dr. **F. de Quervain**, Vorsteher der Chirurgischen Universitätsklinik Bern, und Professor Dr. **C. Wegelin**, Direktor des Pathologisch-Anatomischen Instituts der Universität Bern. („Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, 7. Band.) Mit 120 Abbildungen. VIII, 206 Seiten. 1936.

RM 24.—, gebunden RM 26.60

**Die kretinische Entartung.** Nach anthropologischer Methode bearbeitet von Dr. **Ernst Finkbeiner**, prakt. Arzt. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. Carl Wegelin, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Bern. Mit 17 Textabbildungen und 6 Tafeln in zweifacher Ausführung. VIII, 432 Seiten. 1923.

RM 18.—

**Der endemische Kropf**, mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens in Bayern. Von Dr. **A. Schittenhelm**, a. o. Professor der Klinischen Propädeutik an der Universität Erlangen, und Dr. **W. Weichardt**, a. o. Professor und 2. Direktor der Bakteriologischen Untersuchungsanstalt an der Universität Erlangen. Mit 17 Textabbildungen und 2 Tafeln. VII, 128 Seiten. 1912.

RM 8.10

**Die Erkrankungen der Schilddrüse.** Von Prof. Dr. **Burghard Breitenner**, Erster Assistent der I. Chirurgischen Universitätsklinik in Wien. Mit 78 Textabbildungen. VIII, 308 Seiten. 1928.

RM 24.—, gebunden RM 25.80

**Correlationen II.** (Bildet Band XVI vom „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“.)

Erste Hälfte: **Physiologie und Pathologie der Hormonorgane. Regulation von Wachstum und Entwicklung. Die Verdauung als Ganzes. Die Ernährung des Menschen als Ganzes. Die correlativen Funktionen des autonomen Nervensystems. Regulierung der Wasserstoffionen-Konzentration.** Mit 245 Abbildungen. XIII, 1159 Seiten. 1930. RM 108.90; gebunden RM 116.10

*Aus dem Inhalt:* Physiologie und Pathologie der Hormonorgane. — Morphologie der inneren Sekretion und der inkretorischen Organe. Von Professor Dr. A. Kohn=Prag. — Chemie der Hormonorgane und ihrer Hormone. Von Professor Dr. O. Fürth=Wien. — Die Physiologie der Schilddrüse. Von Professor Dr. I. Abelin=Bern. — Pathologische Physiologie der Schilddrüse. Von Privatdozent Dr. R. Isen=schmid=Bern. — Die Epithelkörperchen (Glandulae parathyreoideae). Von Professor Dr. F. Pineles=Wien. — Thymus. Von Professor Dr. J. Wiesel†=Wien. — Die Hypophyse (Hirnanhang). Von Professor Dr. A. Biedl=Prag. — Die Physiologie der Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Epiphyse). Von Professor Dr. O. Marburg=Wien. — Nebennieren. Von Professor Dr. J. Wiesel†=Wien. — Pankreas. Von Privatdozent Dr. H. Staub=Heidelberg. — Correlationen der Hormonorgane untereinander. Von Professor Dr. H. Zondek=Berlin und Dr. G. Koehler=Berlin. — Regulation von Wachstum und Entwicklung. — Der Einfluß der inkretorischen Drüsen und des Nervensystems auf Wachstum und Differenzierung. Von Privatdozent Dr. W. Schulze=Würzburg=München.

Zweite Hälfte: **Correlationen des Zirkulationssystems. Mineralstoffwechsel. Regulation des organischen Stoffwechsels. Die correlativen Funktionen des autonomen Nervensystems II.** Mit 73 Abbildungen. X, 700 Seiten. 1931.

RM 70.20; gebunden RM 77.40

*Der Band ist nur vollständig käuflich.*

---

**Die Hormone,** ihre Physiologie und Pharmakologie. Von **Paul Trendelenburg** †, ehem. Professor an der Universität Berlin.

Erster Band: **Keimdrüsen. Hypophyse. Nebennieren.** Mit 60 Abbildungen. XI, 351 Seiten. 1929. RM 25.20; gebunden RM 26.64

Zweiter Band: **Schilddrüse. Nebenschilddrüsen. Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Thymus. Epiphyse.** Herausgegeben von **Otto Kraye**, a. o. Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin. Mit 62 Abbildungen. X, 502 Seiten. 1934. RM 45.—; gebunden RM 46.80

**Die weiblichen Sexualhormone** in ihren Beziehungen zum Genitalzyklus und zum Hypophysenvorderlappen. Von Dr. **C. Clauberg**, Privatdozent an der Universitäts-Frauenklinik Königsberg i. Pr. Mit 103 Abbildungen. VI, 191 Seiten. 1933. RM 22.—

---

**Die Bedeutung der inneren Sekretion für die Frauenheilkunde.** Bearbeitet von Professor Dr. **W. Berblinger**, Jena, Privatdozent Dr. **C. Clauberg**, Königsberg, Professor Dr. **E. J. Kraus**, Prag. („Handbuch der Gynäkologie“, Band IX.) Mit 305 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XII, 1107 Seiten. 1936. RM 189.—; gebunden RM 197.—

---

**Körper und Keimzellen.** Von **Jürgen W. Harms**, Professor an der Universität Tübingen. (Bildet Band IX der „Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“.) Mit 309 darunter auch farbigen Abbildungen. In zwei Teilen. XIV, 1024 Seiten. 1926. Zusammen RM 59.40; gebunden RM 62.10

*Beide Teile werden nur zusammen abgegeben.*

---

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.







~~367414~~

~~REVOL. SER.~~

BF  
211  
B94h  
v. 15



